1927
Lane Medical Library

„Zur Leberfunktionsprüfung mittels Farbstoff unter besonderer Berücksichtigung des Tetrajodphenolphtaleinnatriums."

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Alexanders-Universität
zu Erlangen

vorgelegt von

Carlheinz Greve
aus Magdeburg

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Juni 1927.

1 9 2 7

Druck der Buch- und Akzidenzdruckerei Höfer & Limmert
Erlangen

1918

Dekan: Prof. Dr. L. Hauck.
Referent: Prof. Dr. L. R. Müller.

I.

Berücksichtigt man die überragende Stellung, die der Leber im Stoffwechsel des Gesamtorganismus, dem Wasserhaushalt wie der Ausscheidung giftiger bezw. durch sie entgifteter Stoffe zukommt, so liegt der Wunsch sehr nahe, sich über die Tätigkeit des betreffenden Organes, womöglich des Drüsenepithels selbst, im Klaren zu sein und aus diagnostischen, noch mehr aber aus prognostischen Gründen über den jeweiligen Stand der Leberfunktionsfähigkeit bezw. -unfähigkeit ein durch irgendwelche Größenverhältnisse, also quantitativ näher bestimmbares Bild zu gewinnen.

Dazu erscheinen nun in der Hauptsache zwei Wege geeignet: Der eine bedient sich der Kontrolle über die normale und pathologisch veränderte Ausscheidung körpereigener Stoffe, also von Stoffen, die innerhalb des Organismus wie ganz besonders auch innerhalb der Leber mehr oder weniger ausgesprochenen, manchmal recht weitgehenden substantiellen Veränderungen unterworfen sind. Der zweite Weg dagegen versucht die Passage körperfremder Stoffe zu verfolgen und hat vielfach den Vorteil, von so weitgehenden Aenderungen der molekularen Zusammensetzung — praktisch genommen wenigstens — unabhängig zu sein. Selbstverständlich werden damit Vorgeschichte wie klinischer Untersuchungsbefund (Palpation usw.) in keiner Weise überflüssig, vielmehr scheinen die genannten Methoden nur geeignet, das klinische Bild, dem immer gewisse Grenzen gesetzt sind, in ganz bestimmtem Sinne zu ergänzen.

Im übrigen muß ausdrücklich betont werden, daß neben den im Folgenden unter körperfremden Stoffen in Frage kommenden Farbstoffmethoden trotzdem das Wesen der Nichtfarbstoff-Proben von weitgehender Bedeutung und überhaupt erst der Vergleich mit ihnen geeignet ist, sich die etwas komplizierten Vorgänge verständlicher zu machen. Daher seien sie auch an dieser Stelle einleitend in gedrängter Form besprochen und ihre relative Brauchbarkeit erwähnt:

So ist beispielsweise der Kohlehydratstoffwechsel der Leber, d. h. ihre Fähigkeit der Synthese komplizierter

Kohlehydrate, die Glycogenspeicherung, wie auch die Zuckerausschüttung, die ja unter veränderten physiologischen Verhältnissen bestimmten Schwankungen unterworfen ist, diagnostisch ausgewertet worden. Dabei sind unter einer ganzen Reihe von Untersuchungen in neuerer Zeit diejenigen von Arnoldi und Schlechter von Interesse, da sie experimentell die Korrelation dieser speziellen Leberfunktion zum Blutzuckerspiegel zeigen und damit die recht bedeutsame Abhängigkeit dieser Tätigkeit des Leberparenchyms von einer Reihe außerhalb des Organes herrschenden Verhältnissen wieder feststellen. So wird einerseits bei Glukosezufuhr die Zuckerausschüttung aus der Leber gehemmt, es wird sogar (bei gleichzeitig stark herabgesetztem Glycogenumsatz zu Zucker) in der Leber Zucker in Glycogen verwandelt, daneben die Gallenmenge wie die Magensekretion gesteigert und die Bilirubinausfuhr herabgesetzt, letztere in pathologischen Fällen protrahiert herabgesetzt.[1])

Ferner sei anschließend die zur Organprüfung eingeführte Galaktose-Toleranz, die offenbar eine spezifische Leberfunktion vertritt, sowie die Lävulose-Toleranz erwähnt. Galaktosurie tritt im Graviditätsende und im Puerperium auf, insbesondere aber bei Basedow (Thyreotoxicosen!), Pankreasstörungen und Dysfunktion des chromaffinen Systems, sie ist bei circumskripten Prozessen in der Leber kaum verwendbar; sogenannte alimentäre Lävulosurie vereint mit Glycosurie bei Lebererkrankungen. Es sind allerdings in der Literatur teils Versager bis zu 30% genannt. Die pathognostisch verwertete Herabsetzung der Toleranz für Lävulose ist am ausgesprochensten bei „Icterus catarrhalis“ und Choledochusverschluß, sie bleibt unter Umständen bis zu vier Wochen nach aufgehobenem Steinverschluß sogar noch bestehen und stellt ein relativ gutes Diagnosticum bei Tumoren dar, die den Choledochus comprimieren und so eine Parenchymschädigung in der Hauptsache durch Stauung nach sich ziehen, ist aber ausgesprochener bei Ikterus durch Steinverschluß wie bei Compressionsikterus. Bei Leber-Lues wie bei Leber-Cirrhose, also diffusen Erkrankungen, kann die Lävuloseprobe sehr verschiedenen Ausfall zeigen, ebenso kann

1) Andererseits soll nach diesen (wie anderen) Arbeiten Insulinzufuhr einen Anreiz zu vermehrter Glycogenbildung in der Leber durch vermehrte Zuckerausschüttung ins Blut darstellen, da dies durch Abwanderung von Zucker ins Gewebe an jenem verarmt sein soll. Daneben besteht vermehrter Bilirubinumsatz und verminderte Magen- und Gallensekretion.

sie wegen ihres verschiedenen Ausfalls bei Tumoren der Leber nicht in Betracht gezogen werden. Unbrauchbar ist sie, was wichtig erscheint, bei Infektionskrankheiten sowie bei Ikterus ex anaemie perniciosa und icterus haemolyticus. Daß sie gerade bei Infektionserkrankungen negativ ausfällt, also in Fällen, in denen wir eine diffuse, wenn auch von Fall zu Fall sehr unterschiedliche Schädigung gerade des Leberparenchyms annehmen können, läßt die Lävulosetoleranz zu einer Kontrolle der Organschädigung nur ganz bedingt geeignet erscheinen. Behält man dabei noch im Auge, daß die Prüfung durch Nachweis der Reduktionsproben im Urin geschieht und bei erkrankten Nieren die Elimination der im Blut kreisenden Lävulose teils behindert ist, so muß man zugeben, daß diese Methode, einen näheren Einblick in die Organschädigung zu bekommen, zu wenig eindeutig ist, als daß sie den Anfangs ausgesprochenen Wunsch zu mindest in quantitativer Beziehung wirklich erfüllen könnte.

Des Weiteren ist versucht worten, durch Beobachtung des Eiweißumsatzes gewisse Rückschlüsse auf eine veränderte Funktion der Drüse zu ziehen. Das im Darm durch bakterielle Abspaltung der Aminopropionsäurekette vom Tryptophan entstandene und in der Leber oxydierte Indol, das durch Schwefelsäurepaarung in der Leber entgiftet und als indoxylschwefelsaures Kalium in erhöhtem Maße im Urin ausgeschieden wird, erlaubt nur, eine gesteigerte Fäulnis im Darm anzunehmen. Wie verhält es sich nun mit der Ausscheidung von bestimmten Aminosäuren, so auch dem Leuzin und Thyrosin, im Harn, wie sie bei akuter gelber Leberatrophie, Phosphorintoxication und Leberabscessen vorkommt? Für sie ist es nachgewiesen, daß sie nicht Ausdruck ungenügender Leberfunktion sind, sondern durch Selbstverdauungsprozesse entstehen. Steigerung der Elimination von Aminosäuren bei gleichzeitig ungestörter Verwertung derselben soll allerdings bei Cirrhosen vorhanden sein, sie besteht auch bei Diabetes, Leucämie, Carzinom und Infektionskrankheiten.

In ähnlicher Weise ist die Lockerung der Aminosäuren in der Leber und die Desamidierung der Nukleine herangezogen worden: Vermindertes Erscheinen von Harnstoff einerseits wie Vermehrung des Ammoniaks im Urin andererseits wurde im Sinne der Leberdysfunktion gedeutet. Nun gilt zwar die Bedeutung der Leber bei der Harnstoffbildung aus Ammoniak so gut wie erwiesen (Falkenhausen-Boehm),

auf der anderen Seite ist jedoch ebenso wahrscheinlich, daß die Abspaltung von Ammoniak ohne wesentliche Beteiligung der Leber vor sich geht, so daß die Möglichkeit einer Leberfunktionsprüfung durch Zufuhr von Aminosäuren dadurch in Frage gestellt ist, ganz abgesehen davon, daß nach W. Franz [1]) die Harnstoffverminderung und die Vermehrung des Ammoniaks im Harn schon deshalb im genannten Sinne nicht ganz eindeutig verwertet werden kann, weil die Ausscheidung vom Grad der acidität abhängig ist und damit die Leberfunktion nicht für sich beurteilt werden würde.

Ebensowenig vermag die Widalsche hämoklasische Reaktion die Bedingungen einer eindeutigen Leberfunktionsprobe zu erfüllen, wie auch gegen die Phloridzinglycosurie in der Literatur mehrfach Einwände erhoben worden sind. Der Vollständigkeit halber sei noch die Leberfunktionskontrolle von Pohl (Zeitschr. f. d. ges. Mediz. 1922, Bd. 30) erwähnt, die für ein normal funktionierendes Organ vermehrte Galleabsonderung nach Aufnahme von Gallensäuren fordert, die ja, wie bekannt ist, eine choleretische Wirkung haben.

II.

Von den bisher genannten Methoden wesentlich verschieden ist nun eine weitere Gruppe, die sich die Beobachtung der *Bilirubinausscheidung* zunutze gemacht hat und die alleine schon deswegen von Interesse ist, weil ja der Nachweis von Gallenfarbstoff in der Galle, im Blut und im Urin, sowie sein quantitativ in den einzelnen Fällen so unterschiedliches Verhalten und seine Verteilung seit Längerem bekannt sind und recht weitgehende Schlüsse zulassen. Auch besteht — in Gegensatz zu der ersten Gruppe — ein viel regelmäßigerer Parallelismus zwischen seiner veränderten Absonderung und der Schädigung des Organes bezw. des Parenchyms. Zudem zeigt der Gallenfarbstoff im Organismus auf seinem *Ausscheidungsweg* ein Verhalten, das ihm eine Zwischenstellung zwischen den im vorhergehenden Kapitel genannten körpereigenen und den körperfremden Stoffen einzuräumen erlaubt, wenn er auch dank seiner Entstehung wie seiner Veränderlichkeit im Körper zweifellos ersteren nähersteht.

1) Zeitschr. f. klin. Mediz. 1911, Bd. 72.

Was *die bis zu einem gewissen Grade bestehende Aehnlichkeit mit den Farbstoffen* betrifft, so ist hier das sog. direkte Bilirubin gemeint, das unter der Mitbeteiligung der Zellen des Leberparenchyms gebildet und mit der Galle ausgeschieden wird. Es ist aus dem „indirekten Bilirubin" entstanden, welch letzteres durch die, wie sie genannt wird, indirekte oder verzögerte Diazoreaktion charakterisiert ist in Gegensatz zu ersterem, das sich durch die direkte oder prompte Diazoreaktion auszeichnet. Seine Entstehung als Abbauprodukt des Hämatins (Isomerie zum Hämatoidin) wird in die Kupferschen Sternzellen, Milz, Lymphdrüsen und das Knochenmark verlegt (H. v. d. Bergh u. a.), obwohl diese Ansicht in neuerer Zeit durch eine ganze Reihe technisch äußerst schwieriger Versuche zugunsten einer Darmresorptions-Hypothese [1]) zum Teil an Bedeutung verloren hat und auch den eigentlichen Leberzellen selbst eine bedeutsame Rolle bei der Genese des Bilirubins nicht abgesprochen werden kann. Bei der Enterogenese des Serumgallenfarbstoffes wäre an eine rasch eliminierbare, wasserlösliche neben der möglicherweise an Eiweiß gebundenen Form des im Blute vorhandenen (indirekten) Bilirubins zu denken, das nach Ausscheidung aus der Leber in der Galle eine Alkaliverbindung eingegangen ist (sog. direktes Bilirubin). Diese letzteren Gedankengänge beanspruchen übrigens gerade deshalb so sehr ein Interesse, weil sie vielleicht eine gewisse Aehnlichkeit mit dem Schicksal haben, das einzelne Farbstoffe unterschiedlicher physikalisch-chemischer Konstitution im Organismus aufweisen.

Kommt es nun zu Stauung in den Gallenwegen und damit in höheren Graden auch zu einem Uebertritt des Bilirubins, das die Leberzellen bereits passiert hat, in die Blutbahn, so resultiert, wenn der Gesamtbilirubingehalt des Blutes eine Konzentration, von 1 : 50000 übersteigt, Ikterus und Bilirubinurie neben Bilirubinämie. Diesem hepatogenen stellte man einen rein hämatogenen Ikterus gegenüber, bei dem der Bilirubingehalt des Blutes durch gesteigerte Erythrorhexis steigt, ohne daß es als krankhaft bezeichnet werden könnte, wenn die Leber nun unfähig ist, dieses vermehrte Gallenfarbstoffangebot so auszugleichen, daß es gar nicht zu der Erscheinung des Ikterus und der Bilirubinurie kommt. Nun gibt es aber doch unstreitig eine Hypofunktion der Leber,

1) W. Retzlaff: Zur Pathologie des Ikterus. Deutsche Med. Wochenschr. 1923, 49. Jahrg. Nr. 26, S. 844.

bei der diese nicht in der Lage ist, den normalen Uebertritt von indirektem Bilirubin aus dem Blut in direktes Bilirubin der Galle durch die Leberzellen zu vermitteln, eine Hypofunktion, die sich allerdings meist nur in erhöhten Bilirubinwerten des Blutes bei erniedrigten Zahlen des Gallebilirubins äußert (Hypochromocholie). Das zeigen die in den ersten Zeilen angeführten Untersuchungen von Arnoldi und Schlechter.

Hat nun weiter die kranke Leber ihre normale Fähigkeit eingebüßt, den aus dem Darm wieder ins Blut übergetretenen Teil des *Urobilinogens* (der Leucoverbindung des in den Darm gelangten Mesobilirubins) bezw. dessen Reduktionsstufe, des *Urobilins,* zurückzuresorbieren, dann kommt es zur Urobilinogen- bezw. Urobilinurie, die nur dann kein Zeichen einer Leber-Erkrankung ist, wenn das Organ trotz normaler Funktion infolge eines übergroßen Angebotes dieser Stoffe dieselben nicht sofort in genügender Menge verarbeiten kann.

Kommt es aber — ganz abgesehen von der anderen Zusammensetzung des Stuhles — außer den Zeichen des Stauungsikterus noch zu einem völligen Fehlen von Urobilinogen im Harne, so muß es sich um die Unwegsamkeit der abführenden Gallenwege handeln, wenn man nicht die seltenen Fälle schwerster Hepatargie in Betracht zieht, bei denen Acholie möglich ist.

Diese Ausführungen lassen auch den Wert erkennen, der einer Methode v. Bergmann's zur Leberfunktionsprüfung beizulegen ist, die darin besteht, nach Injektion einer bestimmten Menge von Bilirubin durch nachfolgende halbstündige Untersuchungen des Serums sich ein Urteil über die Arbeitsfähigkeit der Leber zu bilden. Hierbei wären allenfalls Anomalien des Reticulozudothels zu berücksichtigen.

III.

Das Prinzip der Bergmann'schen Leberfunktionsprobe stellt zu den in kommenden genannten Methoden nun insofern einen zwanglosen Uebergang dar, als es sich hierbei um die Bewertung der Mitbeteiligung der Leberzellen bei der *Ausscheidung körperfremder Farbstoffe* handelt. Ein Abweichen von den Normen dieser physiologischen Tätigkeit wird sich dann in einer Aenderung der Ausscheidung

sowohl nach Zeit wie auch nach Intensität nachweisen lassen müssen und u. U. eine Compensation durch andere Organe nach sich ziehen.

Der Gedanke, dem Organismus Farbstoffe einzuverleiben, um mit Hilfe der Ausscheidung derselben die Tätigkeit bestimmter Organe oder Organsysteme zu erforschen, fand bereits um die Mitte des 19. Jahrhunderts in der Zoologie Anwendung. Ihn kann man als den Vorläufer der Methoden ansehen, von denen in diesen Zeilen die Rede sein soll und deren diagnostische Verwendung in der Humanmedizin verhältnismäßig neu ist. 1900 wurden von Burker mit einem kristalloiden Farbstoff, dem Indigokarmin, Leberstudien angestellt, ohne daß sie jedoch zum Ausbau einer Funktionsprüfung geführt hätten. Seit 1904 datiert die Anwendung desselben Stoffes durch G. Rauscher zur Kontrolle der Nierenarbeitsfähigkeit, ihr schließen sich 1906 und 1907 [1]) gleichgerichtete Veröffentlichungen an. Erst 1922 schrieb J. Hatiéganu in den „Berichten der gesamten Physiologie“ [2]) über die Möglichkeit der Leberfunktionsprüfung mit dem Indigocarmin, um in den kurz darauffolgenden Jahren von weiteren Arbeiten über denselben Gegenstand gefolgt zu werden. Ebenfalls 1922 erschienen von F. Rosenthal und M. v. Falkenhausen „Beiträge zu einer Chromodiagnostik der Leberfunktion (Chromocholoskopie)“ mit Methylenblau, denen ein Jahr vorher bereits ein gleichsinniger Bericht vorausgegangen war. Fast gleichzeitig wird in der Literatur das Congorot [3]) [4]) und zwei Jahre darauf das Scharlachrot [5]) wie das Azorubin [6]) genannt.

Die nun folgende Gruppe der Phenolphtaleinfarbstoffe wird zeitlich zwar schon 1909 durch Arbeiten von Abel und Rowntree über Tetrachlorphenolphtalein eingeleitet, wenn auch eigentlich „A new method of the testing liver funktion“ von S. M. Rosenthal, der ebenfalls Tetrachlor verwandte, das neuere Schrifttum über die letztgenannten Stoffe beginnen läßt.

---

1) Völker-Joseph: Diagnose der chir. Nierenerkrankungen, Wiesbaden 1906.

2) J. Hatiéganu, Berichte d. ges. Physiol. 1922, Bd. 12, (Referat).

3) G. Lepehne, Münchn. Med. Wochenschr. 1922, S. 344.

4) Bennhold, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1923, Bd. 142, S. 32.

5) K. Oppenheimer: Die Ausscheidung von Scharlachrot durch die Leber. Frankfurter Zeitschr. f. Path., Bd. 39, H. 3.

6) Yoshinori Tada, Kokichi Nakashima, Journ. of the Amer. Med. Ass. 1924 (Bd. 83, Nr. 17, S. 1292). (Referat).

Sehr zahlreich sind nun die Originalien über das junge Fach der Cholecystographie mit diesen Stoffen. Mehrfach war dabei der Wunsch ausgesprochen worden, die röntgenologische Gallenblasendarstellung aus einer Reihe von Gründen, die im Folgenden auch erwähnt sein werden, mit einer Funktionsprüfung der Leber zu vereinen[1]), ein Wunsch, zu dessen Erfüllung sich das *Tetrajodphtaleinnatrium* als besonders geeignet erwies und über das 1926 K. Hoesch eigene Erfahrungen veröffentlichte.

Was die Applikation der einzelnen Farbstoffe ganz allgemein betrifft, so fand neben der subkutanen bezw. intramuskulären die intravenöse Injektion eine wechselnde Anhängerschaft, wie auch die intestinale Aufnahme des betreffenden Mittels in den verschiedensten Modifikationen zum Teil deshalb inauguriert wurde, um dem Patienten die Darreichung der Kontrollsubstanz so angenehm als möglich zu gestalten, nicht zuletzt aber auch, um sonst beobachteten klinischen Nebenwirkungen aus dem Wege zu gehen. Die mittlere applizierte Menge betrug beim Methylenblau ca. 1 g (Lit. Schulmann-Besançon), Rosenthal und v. Falkenhausen gaben 3 ccm (2%ig) subcutan (in 0,8%iger NaCl-Lösung), Lepehne vom Indigocarmin bei intravenöser Anwendung 0,02 g (d. h. 2 ccm 1%ig) [2]) und S. M. Rosenthal wie andere 0,35 g des Tetrachlorphenolphtaleins, also pro kg des Körpergewichtes annähernd 5 mg, während die beiden anderen Halogensubstitutionen, das Tetrabrom und das Tetrajod, als Maximum 6 g erreichten, dem im Allgemeinen bei einem Durchschnittswert von knapp 0,1 g pro Kg Körpergewicht

---

1) A. Tietze, K. Winkler: Die Beteiligung des Leberparenchyms bei der Gallensteinkrankheit. Arch. f. klin. Chir., 1924. Bd. 129.
G. v. Bergmann: Die Cholecystopathieen. Deutsche Med. Wochenschr. 1926. Nr. 42/43. (100 Fälle).
(Winternitz bei der p. o. Cholecystogr.)

2) Indigocarmin: Nierenfunktionsprüfung Suter, 4 ccm i. m. 4%ig = 0,16 g.
„ (Leberf. pr.): Hatiéganu, 0,16 — 0.24 g i. m.
„ (L. f. pr.): Einhorn-Laporte, Suppositorien oder Lösung, 10 ccm 1%ig = 0,1 g, später i. m. und duodenal.
„ (L. f. pr.): Reicule-de Puy, i. v. 3 ccm (1,5 : 20,0) = 0,225.
„ (L. f. pr.): i. v. 2,5 — 5 ccm (4%ig), = 0,01 — 0,1 g.
Kongorot: (L. f. pr.): i. v. 10 ccm 1%ig oder 15 ccm 0,75%ig = 0,1 oder 0,1125 g.
Azorubin: (L. f. pr.): 4 ccm 1%ig = 0,4 g i. v.

ein Minimum von 4 g gegenüberstand. Doch selbst diese Zahl wurde beim Tetrajodphenolphtalein in den nachher zur Besprechung stehenden Einzelfällen noch um 1 g unterschritten und ergab sogar, intravenös einverleibt — soweit man sie überhaupt erwarten durfte —, eine einwandfrei positive Cholecystographie.

Da die Phenolphtaleine, in erster Linie das Tetrajod, im Mittelpunkte dieser Ausführungen stehen, so seien auch ganz kurz die eben erwähnten klinischen Nebenwirkungen genannt, die der intravenösen Methode eine gewisse Gegnerschaft eingetragen haben: Es sind in der Hauptsache lokale Endophlebitis oder auch Thrombosen in der Nähe der Injektionsstelle, wie sie Abel-Rowntree und Bloom-Rosenau zuerst veröffentlicht haben. Des Weiteren Uebelkeit, Schwindelgefühl und Erbrechen — Reiche (Hamburg) citiert einmal malignes Erbrechen bei Herzerkrankung, Holtmann einen schweren Collaps.[1]) In diesem Zusammenhang ist es erwähnenswert, daß auch bei Afenil, Yatren u. a. kurz nach Injektion Uebelkeit, Arythmie, ja Erbrechen und selbst Schüttelfrost ausgelöst werden kann und Kausch[2]) hat auf die oft unvermeidlichen Nebenwirkungen jeder größeren Injektionsmenge aufmerksam gemacht.

Wenn nun K. Hermann[3]) meint, „die Reaktionen bei der intravenösen Methode waren mehr Regel als Ausnahme, bei der oralen geht alles glatt", so sei zunächst auf die von ihm selbst mitgeteilten Fälle von Diarrhoeen aufmerksam gemacht, nicht zu übersehen, daß den wahrhaft wenigen bekannt gemachten Nebenerscheinungen an Hand

1) H. Naujocks, Leberfunktionsprüfung mit Tetrachlorphenolphtalein bei Schwangerschaftstoxicosen, Zentralbl. f. Gyn. 1925, Nr. 49.
Pribram, Gruneberg, Strauß: Die röntgenologische Darstellung der Gallenblase und ihre klinisch praktische Bedeutung. Deutsche Med. Wochenschr., 1925, 51. Jahrg. Nr. 35.
E. Schnürpel: Beitrag zur Gallenblasendarstellung im Röntgenbild durch Injektion von Tetrajodphenolphtalein-Merk. Münchn. Med. Wochenschr. 1926, Nr. 30, 73. Jahrg.
W. Schöndube: Klinische Erfahrungen zur Cholecystographie. Münchn. Med. Wochenschr. 1926. Nr. 39.
Dette: Mitteilung in der Sitzung des Vereines d. Aerzte in Halle a. S. vom 28. April 1926 (über die Kontrastdarstellung der Gallenblase). Münchn. Med. Wochenschr. 1926. Nr. 24.
Holtmann, schwerer Kollaps nach Inj. von Tetrajod. Münchn. Med. Wochenschr. 1926, Nr. 20.
2) Kausch, Berliner klin. Wochenschr. 1912, Nr. 34.
3) K. Hermann, Cholecystographie mittels oraler Methode. Deutsche Med. Wochenschr., 1926, 52. Jahrg. Nr. 24.

der Literatur eine immerhin stattliche Zahl von Fällen gegenüber gestellt werden kann, in denen die intravenöse Zufuhr des Mittels gänzlich frei von irgendwelchen unerwünschten Wirkungen geblieben ist[1]) und auch bei den annähernd 30 eigenen Fällen, denen noch eine ganze Reihe hier nicht angeführter Injektionen angereiht werden könnte, wurden keinerlei derartige Symptome beobachtet.

Weniger den von Meenes-Robinson eingeführten peroralen (und duodenalen) wie namentlichen den rectalen Methoden haften nun ihrerseits verschiedene Mängel an, die ihre Anwendungsmöglichkeit auch wiederum stark einschränken: Einmal ruft die Reizung der Darmschleimhaut unter Umständen blutig-schleimigen Durchfall hervor, selbst Tenesmus und Antiperistaltik. Dann gestatten auch die mitunter recht variablen Resorptionsverhältnisse des Darmes nicht eine in den einzelnen Fällen zeitlich und quantitativ gleichmäßige Aufnahme der Kontrollsubstanz und schließlich stellt die der „umständlichen Technik" der intravenösen Methode gegenübergestellte „äußerst einfache Anwendung" der rectalen Applikation zeitlich und auch sonst noch ziemlich bedeutende Anforderungen, wenn nach der unerläßlichen Vorbereitung (Dursten, Abführen, Hungern, Opiumgaben) der fast zweistündige Tröpfcheneinlauf gemacht wird, bei dem ein Lagewechsel des Patienten zur Vermeidung von Reizerscheinungen an der Einflußstelle und womöglich rechte Seitenlage während der Nacht gefordert wird.[2])

Nicht viel günstiger gestaltet sich die Darreichung von dünndarmlöslichen Kapseln, für deren Wirksamkeit außerdem Pylorospasmus per se schon ein ernstes Hindernis bilden kann, das nie mit Sicherheit durch temporäre Beseitigung einer zwar möglichen, jedoch nicht der einzig mög-

1) Vergl. auch Pribram-Gruneberg-Strauß: Fall einer schwer cholämischen Patientin, die die Inj. ohne weiteres vertragen hat!
Ambulante Brauchbarkeit!
Schnürpel: Tetrajod i. v., 44 Fälle ohne Gefahr, auch ambulant. Nur zweimal Bradycardie und Emesis; 1 cor insuff., 1 Labilität.
100 Fälle Tetrajod i. v., als einzig gute Methode bezeichnet, bei genauer Dosierung und exakter Vorbereitung gefahrlos! (Perorale Methode unzuverlässig! Negatives Resultat p. o. wertlos!)
211 gesammelte Fälle, 26 eigene Fälle, Cholecystogr. i. v. mit Tetrajod ohne wesentliche üble Nebenerscheinungen!
60 Fälle (Cholecystogr. mit Tetrajod), einzeln Uebelkeit, kein Collaps. u. a.

2) H. Stegemann: Die Cholecystographie nach rektaler Einverleibung des Kontrastmittels. Münchn. Med. Wochenschr. 1926, Nr. 31.

lichen Ursache, der Hyperacidität, zu überwinden ist. Des Ferneren sei noch, um nur ein Beispiel zu nennen, K. Hermann zitiert, der gegen Ende seiner Ausführungen über die orale Methode der Cholecystographie selbst sagt: „Einige Restfälle wird es immer geben, die oral nicht aufgefüllt werden können: Hierher rechne ich die Pylorus-, die Duodenalstenose, gewisse Fälle von Darmamyloidose, Stauungen im Pfortadergebiete, Cirrhosen, Tumoren, Lues hepatis, Verschluß der Blase und der Gallenwege, seltene Fälle von lienitis plastica, Dünndarmkatarrhe, starke motorische Unruhe usw.“

Bei all dem Für und Wider spricht es dennoch sehr für die intravenöse Methode, daß sie den anderen in erster Linie durch ihre Unabhängigkeit von der Aufnahme in die Blutbahn an Exaktheit überlegen ist. Dies wird auch von Pribram u. a. wiederholt bestätigt. Letzterer [1]) (100 Fälle) gibt übrigens bei Fettleibigkeit und der Darstellung feinerer Einzelheiten in der Cholecystographie dem Tetrajod den Vorzug, dessen besondere Berücksichtigung es an dieser Stelle gestattet, einige wesentliche *Vorteile* desselben gesondert zu berühren: Wie wenige der in Frage kommenden Mittel, erfüllt es in hohem Maße Anforderungen, die an ein Prüfungsmittel der Leberfunktion gestellt werden müssen; diese sind:

1. Organotropie.
2. Beanspruchung einer möglichst großen Excretionsfläche.
3. Relative Unabhängigkeit von kompensatorischen Vorgängen sowohl des betreffenden Organes wie des Organismus oder anderer Organe, geringe Abhängigkeit von physiologischen Schwankungen des Organes und möglichst weitgehender Parallelismus zwischen der Schwere der krankhaften Zellveränderungen und dem abnormen Durchgangsmechanismus der Substanz.
4. Möglichst große chemische Unveränderlichkeit.
5. Möglichkeit der röntgenologischen Gallenblasendarstellung.

Welche Bedeutung letzterer in der Differentialdiagnose zwischen Affektionen der extrahepischen Gallenwege und schmerzhaften Lebererkrankungen zukommt, das ist aus der einschlägigen Literatur zu ersehen; ihre Wichtigkeit erhellt

1) Ebenso v. Bergmann.

aber auch daraus, daß die funktionelle Integrität oder wenigstens die Kenntnis eventueller Dysfunktion der extrahepatischen Gallenwege Voraussetzung für die genaue Beurteilungsmöglichkeit der zeitlichen Ausscheidung einer Kontrollsubstanz ist, insbesondere dann ist, wenn das erste Einsetzen und der weitere Ablauf der Elimination in der Duodenalgalle beobachtet werden soll, wie das im Vorliegenden beim Tetrajodphenophtalein geschehen ist. Denn es ist ja zwischen den innerhalb der Leber gelegenen abführenden Gallenwegen und der Papilla Vateri jenes extrahepatische System eingeschaltet und der direkten Untersuchung nur die ins Duodenum gelangte Galle zugänglich.

Ein weiterer und wohl der wichtigste Grund, der — auch vom Standpunkt der Cholecystographie aus gesehen — die Verknüpfung der letzteren mit einer Funktionsprüfung der Leber als erstrebenswert erscheinen läßt, ist ein in vielen Fällen kaum zu leugnender Zusammenhang zwischen der Pathologie der extraheptatischen Gallenwege und krankhaften Vorgängen innerhalb des intermediären Stoffwechselorganes selbst. An Hand eines größeren, operativ gewonnenen Materials stellten A. Tietze und K. Winkler diesbezügliche histologische Leberuntersuchungen an, die sie 1926 im Archiv für klinische Chirurgie veröffentlichten und als deren wichtigstes Ergebnis folgender Satz angesehen werden muß: „Die Beschäftigung mit einem etwas größeren Gallensteinmaterial führt zu der Ueberzeugung, daß diese Erkrankung nicht als eine solche lediglich der Gallenblase oder der Gallengänge anzusehen ist, sondern daß sich an ihr in mehr oder minder hohem Grade auch das Parenchym der Leber beteiligen muß. Bei der Cholangitis erfolgt wahrscheinlich der Tod oft nicht infolge der Infektion, sondern als ein Ergebnis der Leberinsuffizienz und es ist ferner die Frage, ob nicht diese Krankheitsformen häufiger durch eine hämatogene Form als durch einen ascendierenden Typ erfolgen."

IV.

Als nächstes — gewissermaßen als Voraussetzung — interessiert nun der *Weg, den die in die Blutbahn bereits aufgenommene Kontrollsubstanz nimmt,* sowie das Verhalten, das sie dabei zeigt, soweit es eben der Untersuchung überhaupt zugänglich gemacht werden kann.

Dem Herzen, also der Circulationszentrale zugeleitet, verteilt sich der dem Organismus einverleibte Farbstoff in ca. 4 Minuten mit annähernd gleichmäßiger Konzentration im Blutserum, wobei man zunächst — sowohl rein empirisch wie auch auf Grund besonderer Untersuchungen — für eine Reihe von Farbstoffen voraussetzen darf, daß sie von den Erythrocyten selbst nicht aufgenommen werden; jedenfalls bleiben sie von den sauren Farbstoffen, zu denen ja auch das Tetrajod zu rechnen ist, primär ungefärbt, das heißt, sie dringen nur dann in dieselben ein, wenn es ihnen gelungen ist, die äußerste Zellschicht zu destruieren und damit dasjenige Hindernis aus dem Wege zu räumen, das unter physiologischen Verhältnissen ihren Eintritt nicht gestattet.

Dem weiteren Schicksal bieten sich nun in der Hauptsache vier Möglichkeiten: Die nächstliegende ist die, daß ein bestimmter Teil des Farbstoffes dem Kreislauf durch Aufnahme in den Zellen des reticulo-endothelialen Apparates entzogen wird, jenes Systemes, das sich durch die elektive Fähigkeit auszeichnet, körperfremde korpuskuläre Elemente aus der Blutbahn zu beseitigen. Es sind die Endothelien, die Reticulumzellen der noduli lymphytici, der Milz, des Knochenmarkes, der Nebennierenrinde, ferner die Zellen der Adventitia vasorum und die sogenannten Histiozyten, welche außer kolloiden Bestandteilen des Intermediärstoffwechsels (wie artfremde Proteine, Cholesterin, gelöstes Hämoglobin) insbesondere elektronegative Metallcolloide und sogenannte Vitalfarbstoffe (vielleicht sogar interzellulär) speichern. Mithin sind colloide Farbstoffe dieser Möglichkeit am ausgiebigsten ausgesetzt und so sind tatsächlich einerseits derartige Substanzen zu einer Funktionsprüfung des Reticulo-Endothels herangezogen worden wie auch andererseits zu berücksichtigen sein wird, daß eine Reihe von Farbstoffen durch ihre ausgesprochene Affinität zu diesem System zu einer besonders vorsichtigen Auswertung der Ausscheidungsverhältnisse durch andere Organe, wie Nieren oder Leber auffordert.

Die kristalloiden Farbstoffe scheinen von dieser Tatsache in mehr oder weniger ausgesprochenem Maße frei zu sein, wenigstens kann für das Tetrajodphenolphtaleinnatrium eine derartige Speicherung nicht erwiesen werden. Hösch hat in seiner im Juli 1926 in der Münchner Medizinischen Wochenschrift veröffentlichten Arbeit „über das Schicksal des intravenös injizierten Tetrajodphenolphtaleinnatriums

beim Menschen" Kaninchenversuche erwähnt, bei denen einerseits bei der chemischen Prüfung in Leber und Nieren das Jod zwar nachweisbar war, jedoch die mikroskopische Untersuchung von Gefäßwandzellen und Kupfer'schen Sternzellen eine Ablagerung des Farbstoffes nicht zeigen konnte. Es wäre nun aber bei der immerhin beachtenswerten Verdünnung des Tetrajods und ganz besonders bei der äußerst geringen Dicke der auf die betreffende Substanz zu untersuchenden Schicht sehr naheliegend, alleine daraus die Unmöglichkeit zu erklären, den Farbstoff ohne weiteres optisch nachzuweisen, wie dies bei vielen anderen Farbstoffen, so auch dem Methylenblau, tatsächlich der Fall ist. Andererseits müssen aber solche Farbstoffe, wenn man sie namentlich intrazellulär optisch nachweisen will, zu einer sichtbar gemachten Verbindung erst ausgefällt werden.

Was den chemischen Nachweis im Reticulo-endothelialen System anbelangt, so war bei *eigenen Tierversuchen* der Nachweis des Tetrajodphenolphtaleins in diesem System nicht möglich: Injiziert man einem ausgewachsenen männlichen Hasen 0,4 g der Substanz auf 4 ccm Aqu. dest. in die Ohrvene (bei einer Injektionsdauer von 8 Minuten), so läßt sich nach annähernd einer Viertelstunde im Urin Jod meist noch nicht nachweisen, während es im Blut erst bei ungefähr 45 Minuten negativ zu werden beginnt, was bei der relativ großen Menge zunächst nicht verwunderlich erscheinen dürfte. Die etwas über zwei Stunden nach Beginn der Injektion erfolgende Sektion ergab nun folgende Verhältnisse: Im Blut fiel der Nachweis völlig negativ aus, im Blasenurin dagegen war sehr reichlich Jod vorhanden, in der Leber reichlich, ebenso meist stärker positiv in den ileocoecalen Faeces. Die Nieren schienen nur wenig Farbstoff zu enthalten, während auf der anderen Seite der Nachweis sowohl in der Milz wie auch in der Lunge und im Knochenmark einwandfrei negativ ausfiel. [1])

Damit kann auch eine stärker ins Gewicht fallende Speicherung des Tetrajods im Reticuloendothel als unwahrscheinlich angenommen und gleichzeitig der Verweilmechanismus im Körper einer weniger komplizierten und damit präciseren Beurteilung unterworfen werden. Auch in andern Organen war der Nachweis einer Jodaufnahme nicht möglich und das bedeutet im Zusammenhang mit der sowohl

1) Bei letzterem fiel eine angedeutete blaßblaue Färbung der Chloroformausschüttelung der kolorimetrischen Methode nach Hoppe-Seyler auf.

im Tierversuch wie der in den später angeführten Fällen festzustellenden starken Anreicherung in der Leber bei synchroner Farbstoffarmut der anderen Gewebe einen wesentlichen Beitrag für die Tatsache der Hepatotropie des Tetrajods, einer Eigenschaft, deren sich in diesem Maße von den bisher benützten Stoffen eigentlich nur das Azorubin rühmen kann.

Ein weiterer Faktor, der bei der Verfolgung der Farbstoffpassage eine größere Rolle spielt, ist die *Ausscheidung durch die Nieren.* Hier zeigt sich nun allerdings ein prinzipiell sehr wesentlicher Unterschied der renalen Elimination zwischen den colloiden und den molekularlöslichen Substanzen, eine Tatsache, die interessante Zusammenhänge zwischen der physikalisch-chemischen Konstitution der betreffenden Stoffe und den krankhaften Durchlässigkeitsbedingungen der Zellen aufdeckt. Selbstverständlich dürfen dabei die für die secernierenden Nierenepithelien geltenden Verhältnisse nicht ohne Weiteres auf andere Zellen übertragen werden, wie sogar andererseits gerade bei Aufnahme gleicher Farbstoffe die Zellen verschiedener Organe auch ein verschiedenes Verhalten jenen gegenüber aufweisen. So sind, um ein Beispiel zu nennen, die Meningen gerade für Farbstoffe permeabel, die zu den sogenannten Avitalfarben gezählt werden und umgekehrt fällt ihre Undurchdringlichkeit für Vitalfarben auf.[1])

Voraussetzung für die Ausscheidung durch die Nieren, also für den Nachweis im Urin, ist natürlich, daß der Farbstoff noch im Blut kreist. Auf der anderen Seite ist aber die Elimination im Urin keineswegs immer die zwangsläufige Folge der Anwesenheit im Blute. Für das Tetrajodphenolphtalein gilt nun — ganz allgemein —, daß zwischen Nachweismöglichkeit im Blut und dem sekundären Auftreten im Harn ein Parallelismus besteht und diese Tatsache ist auch, um es gleich vorweg zu nehmen, der Grund, daß auf einen gesonderten Nachweis im Blute verzichtet wurde, umsomehr, als dabei mehrstündige bis halbtägige Werte durchwegs genügten. Die hier genannten Unterschiedlichkeiten selbst sind, soweit sie für das Thema Interesse haben, unter den Eliminationstypen gesondert im Zusammenhang noch einmal gestreift. Bemerkenswert sind sie gerade deshalb, weil bei einer Reihe von Farbstoffen

1) H. A. Krebs, A. Wittgenstein: Studien zur Permeabilität der Meningen unter besonderer Berücksichtigung physikalisch-chemischer Gesichtspunkte. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1926, Bd. 49.

der Nachweis im Urin zur Leberfunktionsprüfung herangezogen wurde und es daher unerläßlich erscheint, auf den Einfluß hinzuweisen, der dem Nierenparenchym bei dem verschiedenen Ausfall dieser Proben zukommt.

Die dritte Möglichkeit, die sich dem ferneren Schicksal der injizierten Stoffe bietet, ist die Ausscheidung durch den Darm, die bei den einzelnen Substanzen, so auch beim Tetrajodphenophtalein auf jedenfall eine derart unbedeutende Rolle spielt, daß auf eine eingehendere Berücksichtigung dieser Frage verzichtet wurde. Jedenfalls konnte, was das Tetrajod betrifft, dasselbe im Colon beim Hundeversuch nur bei sehr hoher Concentration und dem Vorhandensein einer dadurch hervorgerufenen Enterocolitis und der Anwesenheit von Blut nachgewiesen werden (vgl. Hösch).

Außer dem reticuloendtohelialen Apparat, den Nieren und dem Darm kommt in vierter Linie als wichtigste Ablagerungsstätte der Kontrollsubstanzen die Leber in Betracht.

Normalerweise werden Farbtsoffe, die der Leber auf dem Blutwege zugeführt und in ihr abgelagert sind, unter Vermittlung des parenchymatösen Anteils der Drüse durch das Gallengangssystem eliminiert und scheiden damit auch gewissermaßen aus dem Organismus aus; denn mit der Galle werden sie durch die extrahepatischen Gallenwege dem Duodenum zugeführt und verlassen mit den Faeces den Körper.

Ist aber dieser Weg mehr oder weniger verlegt, liegen mit anderen Worten pathologische Verhältnisse vor, dann findet der Farbstoff seinen Weg in den großen Kreislauf und so kann die Ueberfüllung desselben damit außerhalb gewisser zeitlicher Grenzen der Ausdruck für eine Insuffizienz, für eine Erkrankung des Parenchyms werden, dem eine wesentliche Bedeutung bei den Vorgängen der Elimination zugeschrieben werden muß. Aus diesem Grunde benützen auch mehrere Prüfungsmethoden der Leberfunktion den über das physiologische Ausmaß hinausgehenden Nachweis der in Frage kommenden Kontrollsubstanzen gerade im Blute als Grundlage für ihre Diagnostik, soweit sie nicht die zeitliche oder quantitative Ausscheidung durch die Nieren zur Beurteilung der hepatischen Dysfunktion heranziehen.

Betrachtet man die Eliminationstypen der einzelnen Farbstoffe, so zeigen sich bei einer systematischen Zusammenstellung derselben ganz augenfällige Unterschiede und es entsteht als Nächstliegendes die Frage, worin diese

Gegensätzlichkeit oder wenigstens Ungleichkeit denn eigentlich begründet liegt.

Physiologische Varianten, die — ceteris paribus — im Individuum selbst ihre Ursachen haben, spielen dabei ganz offenbar so gut wie keine Rolle. Dagegen zeigt es sich bei aufmerksamer Durchsicht der Ergebnisse der verschiedenen Farbstoffproben, daß, wie bereits einmal erwähnt, chemische und chemisch-physikalische Faktoren der Substanzen offensichtlich von größter Bedeutung für den Ablauf der Passage sind.

Diese Frage zu streifen, scheint keineswegs überflüssig. Die Leistungsfähigkeit der Leber stellt ja eine Summe von Partialfunktionen dar, deren eine auch die Eliminationsfähigkeit ist, und sind wir nun klinisch über die Passagenormen jener Kontrollsubstanz, über ihre physiologischen Durchtrittsbedingungen einigermaßen im Bilde, dann erlaubt uns auch andererseits ihr geänderter Durchtritt auf eine Aenderung der Durchtrittsbedingungen zu schließen, ja wir sind dann unter Umständen sogar berechtigt, nicht nur rein funktionelle, sondern auch organische, also morphologisch erkennbare Abweichungen der Zellen von der Norm anzunehmen und werden in den einzelnen Zustandsbildern der pathologischen Histologie eine Ergänzung oder Bestätigung abnormer Vorgänge finden, wie sie sich uns zum Teil sehr deutlich durch den Ausfall der Farbstoffproben repräsentieren.

V.

Von den bei der Leber untersuchten Stoffen stehen sich zwei Gruppen direkt gegenüber; auf der einen Seite sind es diejenigen mit pathologisch beschleunigter Ausscheidung, Methylenblau und Congorot. Auf der anderen Seite zeigen Indigo, Indigcarmin, Azorubin S., Tetrachlor wie Tetrajod (und die Aminosäuren) einen in krankhaften Fällen verzögerten Durchtritt. An Diffusionsfähigkeit steht übrigens das Tetrajod anderen Farbstoffen kaum nach, sie beträgt, wenn man ein 5%iges Gemisch der betreffenden Substanz in 2%iger Gelatinelösung mit letzterer überschichtet, bei einer Suspension, chinesischer Tusche, innerhalb zweimal 24 Stunden gleich Null, bei Methylenblau 16, Tetrajodphenolphtaleinnatrium 14 und Gentianeviolett 19 mm. Die Bedingungen, unter denen sich der so unterschiedliche Durchgang der einzelnen Stoffe innerhalb der Leber abspielt,

sind schwer zu übersehen, die Ergebnisse stehen sich aber nicht entgegen, sondern ergänzen sich mehr oder weniger.

Uebersieht man nun zusammenfassend die Ausscheidungsdaten derjenigen Stoffe, die bei Leberfunktionsprüfungen Verwendung gefunden haben und deren unterschiedliches Verhalten teilweise auch bei geänderter Nierenfunktion beobachtet worden ist, so ergeben sich folgende Einzelverhältnisse:

Für das Methylenblau, das ja die molekularlöslichen basischen Substanzen vertritt, gilt als die der Norm entsprechende Absonderungszeit in der Lebergalle die 60. bis 75. Minute post inj. und es sind zulässige Schwankungen zwischen 55 und 95 Minuten festgestellt. Als krankhaft wird das Erscheinen bereits von der 15. Minute ab bezeichnet, das der verschiedenen Schwere der diagnostizierten Parnenchymschädigung entsprechend auch erst bei 35 Minuten und mehr einzutreten braucht. Diese beschleunigte Diapedese durch die Leber, die sehr häufig übrigens von einer Urobilinurie begleitet zu sein pflegt, ist also pathognostisch. Sie wird durchwegs von einer entsprechend verminderten Elimination durch die Nieren gefolgt und zeigt die normale compensatorische Arbeit, die den Nieren zukommt, eine Arbeit, die bei kranker Leber gewissermaßen eine Entlastung erfahren hat. Diese Herabsetzung der renalen Ausscheidung kann bei diffusen Leberparenchymerkrankungen so weit gehen, daß sogar von einem Fehlen im Urin gesprochen werden kann. Als Methylenblau selbst erscheint es nebenbeibemerkt nur bei grösserer Menge, während es in kleinen Dosen als die Leucobase ausgeschieden wird. Dagegen sondern die erkrankten Nieren den Farbstoff verlangsamt aus, eine Erscheinung, die bei den Nieren für die kristalloiden Stoffe überhaupt gültig zu sein scheint.

In Gegensatz dazu gilt, aber nur für die Nieren, daß die colloiden Farbstoffe einen mit der Eiweissausscheidung durch dieses Organ parallel gehenden Durchtritt aufzuweisen haben. Im Blutserum zeichnen sich ferner, wie dies bei den sauren Suspensionscolloiden Congorot, Trypanblau und Trypanrot nachgewiesen ist, durch eine allmähliche Abnahme ihrer Konzentration im Kreislauf aus: Sind in der Norm in den ersten Stunden z. B. noch ca. 20% nachzuweisen, so sind es bei Nephrosen annähernd 40%, bei Amyloiddegeneration aber wird infolge starker Affinität zum Amyloid nichts mehr gefunden, bei Lebererkrankungen jedoch meist etwas mehr als in der Norm trotz eines gleichzeitig krankhaft gegen die Norm verfrühten Erschei-

nens in der Galle. Dies sei deshalb erwähnt, weil es beim Tetrajod offenbar auch Fälle gibt, in denen neben der pathologischen Ausscheidung durch das Organ die Art der Ablagerung von Farbstoff in demselben getrennt beobachtet zu werden verdient.

Bei so vorhandener Abhängigkeit der Farbstoffausscheidung durch die Leber von extrahepatischen Faktoren wird es natürlich umso schwerer fallen, die Ausscheidungsverhältnisse präcise für Leberdysfunktion auszuwerten. Vielleicht etwas einfacher gestalten sich die Verhältnisse bei den anderen Kontrollsubstanzen der Leberfunktion, dem sauren hydrophilen Kolloid Trypanrot wie den sauren Kristalloiden Indigocarmin, Tetrachlorphenolphtalein, Tetrajodphenolphtalein und Azorubin, bei denen auffällt, daß der Beginn ihrer physiologischen Ausscheidung in der Lebergalle durchwegs schon zwischen die 14. bis durchschnittlich 30. Minute nach der Injektion fällt, daß sie in krankhaften Fällen protrahiert das Parenchym durchwandern und eine stärkere Ueberfüllung des Blutserums aufzuweisen haben, die dann auch von einer Steigerung der Ausfuhr durch die Nieren gefolgert ist, so daß der zeitliche und quantitative Nachweis in Serum oder Urin ein geeigneter Weg zur Diagnostik von Leberschädigungen zu sein verspricht. Das verspätete Erscheinen in der Galle scheint aber nebenbeibemerkt beim Azorubin nicht sehr regelmäßig einzutreten.

Aus dem eben Angeführten ergibt sich auch der große Vorteil, den offenbar das Tetrajod vor den anderen Substanzen hat; denn die Berücksichtigung der Beziehungen, die zwischen renaler und hepatischer Ausscheidung bei den basischen Molekularlösungen so wesentlich sind, ferner die Abhängigkeit colloidaler Stoffe vom Gesundheitszustand besonders der Nieren, aber auch des Reticuloendothels, sind Nachteile, von denen das Tetrajod frei zu sein scheint, ganz abgesehen davon, daß ihm — neben der Möglichkeit, einen Einblick in die Leberfunktion zu gewähren — gegenüber den anderen Kristalloiden der Vorteil anhaftet, daß es zur Cholecostographie als ein sehr brauchbares Mittel angesehen werden darf, ein Vorteil, auf dessen Bedeutung bereits an früherer Stelle eingegangen worden ist.

Im Späteren sollen eine Reihe von Fällen zusammenfassend besprochen sein, bei denen das Tetrajod zur Funktionsprüfung der Leber Verwendung gefunden hat. Ein

pathologisch-histologischer Nachweis war nicht möglich, so daß sich die Diagnose auf den klinischen Befund stützen mußte. Bei der intravenösen Anwendung (3 g, 10%ig) waren keinerlei unangenehme Zwischenfälle zu verzeichnen. In wenigen krankhaften Fällen wies der Stuhl mehrere Tage eine weichere, nur selten eine breiige Consistenz auf. Die Ausscheidung wurde in der Duodenalgalle meist nach erstem Auftreten, Intensität in der ersten Zeit und gleichzeitig auffälligen Anzeichen der Galle geprüft, in der Mehrzahl der Fälle die Prüfung des Hypophysinreflexes unternommen, ferner wurde die Ausscheidung im Urin (bezw. in Stichproben das Vorhandensein im Blutserum) untersucht, um endlich den Nachweis in den Faeces nicht zu vergessen. Dabei schien es wesentlich, auf eine vikariierende Elimination des Tetrajods durch die Nieren bei anzunehmender Leberdysfunktion zu achten, als Ausdruck vermehrter oder verlängerter Anwesenheit im Blutserum bei Lebererkrankung. Beim Phenoltetrachlorphtalein ist ja der Farbstoff in kürzerer Zeit hier bei intakter Drüsenfunktion nicht mehr nachzuweisen und dann wohl in der Hauptsache in der Leber aufgespeichert bezw. durch die Lebergalle bereits abgeschieden. Auf dem Wege über das Nierenparenchym verläßt die Jodverbindung den Organismus — um dies vorauszuschicken — normaliter in ganz geringer Menge nur innerhalb der ersten ca. 24 Stunden, um von da im Urin rasch abzunehmen und zwar so, daß sie über 48 Stunden hinaus nicht mehr abgeschieden wird. Auf diese Weise kann also auch der über das angegebene zeitliche Maß hinausgehende Nachweis im Harn zur Diagnostik verwandt werden.

Im Serum ist der Farbstoff nicht mehr für das Auge sichtbar nachzuweisen, da er entfärbt ist. So erfolgte der Nachweis — nicht zuletzt auch, um auf diese Weise einigen möglichen Fehlerquellen aus dem Wege zu gehen — durch Nachweis des organisch gebundenen Jods. Man ist aber dabei auf Methoden angewiesen, die insbesondere bei dem Versuch annähernd quantitativer Bewertung den Nachteil haben, verhältnismäßig umständlich und zeitraubend zu sein. Hierher gehört in erster Linie die quantitative Jodbestimmung in der Sodasalpeterschmelze durch Oxydation zu Jodsäuere mit nachfolgender Titration mit Thiosulfatlösung (sog. Permanganatmethode). Einfacher ist ein von Narath neuerdings angegebenes Verfahren, das das durch Schwefelsäuere aus der Schmelze befreite Jod dadurch quantitativ erfaßt, daß

es bei Farbengleichheit in einer Vergleichslösung die Jodmenge aus dem Verbrauch einer Jodkaliumlösung bestimmter Konzentration errechnet. Bei Nachahmung des Kolorimeters von Bogen oder der Benützung des Authenrietschen Kolorimeters besteht die Möglichkeit einiger Fehler.

Im Vorliegenden bewies die einfache Kolorimetrie durch Bestimmung der Farbenintensität der Chloroformausschüttelung (nach Hoppe-Seyler) hinreichende Sicherheit und Uebersichtlichkeit. Nach ihr ist — wie eigene Untersuchungen gezeigt haben — der Jodnachweis noch in einer Verdünnung von 1 : 200000 (genauer 1 : 210437,7) durch eine eben noch erkennbare, schwach rosa getönte Färbung des Chloroforms gekennzeichnet und es entspricht dies bei 10 ccm verwandter Flüssigkeit dem Nachweis von 0,00004752 g Jod. Um eine Vergleichsgröße zu haben, müßte man 2 ccm Chloroform in 10 ccm Aqu. dest. ausschütteln, dem man 0,3 ccm einer n/800 Jodlösung zugesetzt hatte.

Im Späteren ist dies Reaktionsstärke I oder (+). Der Stärke II oder + (hellrosa) würden (0,6 bis) 0,9 ccm der selben Lösung, Stärke III oder ++ (1,2 bis) 1,5 (bis 1,8) ccm (intensiv rosa) und Stärke VI oder +++ (rötlichviolett) über 5 ccm entsprechen.

Der Nachweis von Jod gestaltet sich kurz folgendermaßen: 10 ccm Galle bezw. 10 (oder auch 20) ccm Harn oder etwa 10 g Faeces werden im Nickeltikel zusammen mit einer Messerspitze calc. Soda und ebensoviel Salpeter bis zur Trockne eingedampft bezw. verkohlt, (nötigenfalls unter weitrem Zugeben von Salpeter) bis zur Weißglut erhitzt und die erkaltete Schmelze in 10 ccm Aqu. dest. gelöst. Aus dem Filtrat wird nun das Jod durch Zufügen einiger Tropfen verdünnter Schwefelsäuere in Freiheit gesetzt, so daß bei Anwesenheit größerer Mengen von Jod sogar eine gelbliche bis bräunliche Tönung entsteht. Darauf wird dann das Jod durch Ausschüttelung in 2 ccm Chloroform in diesem gelöst und es kann die Menge durch die Intensität der Färbung leicht geschätzt werden. Eine Arbeit, die annähernd 20 Minuten in Anspruch nimmt.

VI.

Bei der Beurteilung der Ausscheidungsverhältnisse eines Prüfungsmittels, wie es das Tetrajod ist, wird manchmal die Frage, ob für die pathologische Elimination in der Galle eine mechanische Cholestase oder ob entzündliche oder

degenerative Veränderungen an den Leberzellen Schuld sind, nur zurückhaltend entschieden werden können, aber es wird dennoch in derartigen Fällen der prognostische Wert der Chromocholoskopie ungeschmälert bestehen bleiben und das Wesentliche immer die herabgesetzte Drüsenfunktion als solche sein. Funktionelle Integrität des Epithels wird auch bei gleichzeitig vorhandener ausgesprochener Stauung in den Gallencapillaren nur schwer denkbar sein. Manchmal bringen die Ausscheidungsverhältnisse des Gallenfarbstoffes ja eine willkommene Ergänzung, die für sich alleine keine derart begrenzte Beurteilung der Leberfunktion darstellen, wie die Belastungsprobe mit Farbstoffen. Daß es sich um eine derartige Belastungsprobe handelt, geht übrigens auch aus Angaben in der Literatur hervor, nach denen ein jeweils mit der gegebenen Farbstoffdosis paralell gehender Anstieg des Blutbilirubins post in injectionem festgestellt werden konnte, den man als Ausdruck eines momentan nicht compensierten Angebotes an die Drüsenarbeit ansehen muß, eines Angebotes, das aber in verhältnismäßig kurzer Zeit doch ausgeglichen wird.

Es wird bei der Farbstoffprüfung nicht auf die Sicherung klinischer Diagnosen ankommen können, sondern einzig und alleine auf die Beantwortung der mitunter so wichtigen Frage: Wie weit ist die Leistungsfähigkeit des Organes zur Zeit geschädigt? Man wird also bei besimmter Diagnose dennoch niemals die Reaktionsstärke in Korreltation zu jener setzen können und wird, entsprechend gleichwertiger Schädigung des Epithels, trotz Verschiedenartigkeit der Krankheit, eine gleich starke Störung der Farbstoffausscheidung als einer jedenfalls in Mitleidenschaft gezogenen Partialfunktion der Drüse erwarten müssen. Ein Kontrollmittel, um die erhaltene Arbeitsfähigkeit abschätzen zu können, wird übrigens umso wertvoller sein müssen, je weniger wir anderweitig diesen klinischen Nachweis erbringen können. Dies ist ganz besonders bei jenen Zuständen der Fall, in denen weiter nicht erkennbare Schädigungen des Lebergewebes jederzeit durch Hinzutreten anderweitiger Umstände wesentlich verschlimmert werden können, wie beispielsweise einer Gravidität, einer Allgemeinnarkose oder schwerer Allgemeinerkrankung. So kann ein frühzeitiger Hinweis auf Insuffizienz des Parenchyms es andererseits auch ermöglichen, therapeutische Maßnahmen zu ergreifen, bevor die Veränderungen am Lebergewebe bereits irreparabel geworden sind, wie z. B. bei Cirrhose.

Der Besprechung einiger Fälle, bei denen die Farbstoffausscheidung nach intravenöser Injektion von 30 ccm einer 10%igen Lösung des Tetrajodsphenolphtaleinnatriums (also 3 g) beobachtet wurde, sei noch die Bemerkung vorausgeschickt, daß bei einer kleineren Reihe von Hundeversuchen etwa fünf Minuten oder etwas später nach begonnener Einspritzung mit allerdings höheren Dosen in die Blutbahn sich starke Salivation zeigte (wobei im Speichel bei zwei Versuchen eines Jodnachweises dieser negativ ausfiel), daß die Atemfrequenz zunahm, einige Zeit später auch ein breiiger Stuhl und — wenn auch nicht mit Sicherheit — eine mäßige Zunahme der Urinmenge wenigstens in der Zeit, die noch bald nach Aufnahme des Stoffes gelegen war, beobachtet wurde.

Da in den Fällen, in denen beim Menschen der Farbstoff einverleibt wurde, ein mit der Jodausscheidung zeitlich eng zusammenliegender Anstieg der duodenalen Gallenmenge festgestellt werden konnte, sollte diese Erscheinung, die an Nausea erinnert, bemerkt werden.

Soweit bei den späteren Angaben das Untersuchungsergebnis, soweit es sich auf die Ausscheidungsverhältnisse des Gallenfarbstoffes bezieht oder die chemischen (evt. morphologischen) Urinbestandteile betrifft, fehlt, soweit auch anamnestisch besondere Daten nicht angegeben sind, haben sie für die Beurteilung der Fälle in Zusammenhang mit der Farbstoffelimination keine auffällige Bedeutung. Leider waren einer bis zur Beendung der Gesamtelimination des Tetrajods dauernden klinischen Beobachtung durch Krankenhausentlassung oder Verlegung des betreffenden Patienten zeitlich häufig sehr enge Grenzen gezogen. Was die hier angegebenen Ausscheidungsdaten des Kontrollmittels selbst angeht, so muß darauf hingewiesen werden, daß Tabellen in ununterbrochener Reihenanordnung nur dann aufgeführt sind, wenn die Zusammenstellung derartiger Größenangaben besonders Interesse zu haben schien, im anderen Falle mußte die Angabe über Beginn (evt. Beendigung) oder der Hinweis auf den weiteren Ablauf genügen.

Der Urin wurde in den ersten zwei (bis drei) Tagen mehrmals täglich, in den weiteren Tagen zweimal innerhalb 24 Stunden und nach dem Verschwinden des Tetrajods zuerst nur noch über wenige Tage so, bei längerer Beobachtung in Stichproben weiteruntersucht, ähnlich (soweit das möglich war) die Faeces. Im Blutserum wurde die Anwesenheit des Farbstoffes ebenfalls nur in Stichproben

nebenbei untersucht (Fall 3, 4, 5 und 26). In Fall 5 (ulcus ventriculi) war bereits zwei Minuten nach Beendigung der knapp 10 Minuten beanspruchenden Injektion der Ausfall negativ, in Fall 4 (Hyperacidität, Verdacht auf Ulkus) 10 Minuten nach erfolgter Aufnahme in die Blutbahn, und in beiden Fällen dauerte, was auffällt, die Nachweismöglichkeit im Urin noch annähernd 2 Tage an, während dem negativen Resultat im Blutserum bei Fall 3 (einer Cholangitis ascendens), das sich auf die Zeit nach 48 Stunden bezieht, ein ebensolches im Harn gegenübersteht, wo der Farbstoff nach 30 Stunden bis zu einer Beobachtungsdauer von 15 Tagen nicht mehr aufgetreten war. In Fall 26 endlich, eines Lues III mit positiver Wassermannscher Reaktion und ganz leichten Erscheinungen einer Angina pectoris - bei Fehlen sonstiger Beschwerden, wurde dieser Nachweis in kürzeren Abständen neben einer Neosalvarsankur durchgeführt und ergab nicht ganz 4 Minuten nach Beendigung der Injektion noch die Anwesenheit im Serum, wo er nach 30 Minuten nicht mehr festgestellt werden konnte. Gleichzeitig trat er im Urin in äußerst geringer Menge nur in der nächsten Vierstunden-Gesamtmenge auf, um von da an hier wie im Serum, das in mehrtägigen Interwallen untersucht wurde, während einer Beobachtungszeit von ebenfalls 15 Tagen negativ zu sein; in dieser Zeit war die Ausscheidung im Stuhl in den ersten drei Tagen stark positiv, von da an positiv.

Die ersteren zwei Fälle lassen daran denken, daß der Farbstoff möglicherweise nach dem Verlassen der Blutbahn dennoch in Schüben wieder in dieselbe übertreten kann (vgl. Bilirubin) und so trotz Nachweismöglichkeit im Harn eine solche im Serum zu annähernd gleicher Zeit negativ sein kann und deshalb zu vorsichtiger Auswertung auffordert[1]). Danach dürfte also die Farbstoffmenge ein bestimmtes Quantum nicht wesentlich mehr unterschreiten oder andererseits die Dysfunktion der in Betracht kommenden Gewebe, durch die die Anwesenheit im Serum bedingt ist, einen gewissen Wert nicht vermissen lassen, um noch zu einer continuierlichen Ueberfüllung des Serums mit Farbstoff zu führen. Doch wurde auf den Nachweis im Blut des Weiteren kein Wert gelegt.

Daß das Tetrajodphenolphtalein eine gewisse choleretische Wirkung aufzuweisen hat, scheint aus einer Reihe

1) Daß es sich um Residualharn gehandelt hat, ist doch unwahrscheinlich. Der Jod-Nachweis war sogar in Fall 5 in den ersten 34 Stunden schwach positiv, um dann bis zur 43. Stunde noch einmal deutlich positiv zu werden! Von da an negatives Resultat.

von Tabellen hervorzugehen, die sich sowohl auf normale wie auch auf krankhafte Fälle beziehen. Deshalb seien sie im Folgenden zusammengestellt. Die duodenal ausgeschiedene Galle schien dabei einen mit dem ersten Auftreten von Jod zeitlich parallel gehenden Anstieg aufzuweisen, der manchmal schon ganz kurz davor einsetzte. Da fast in sämtlichen Fällen mehr als 25 Minuten vor begonnener Farbstoffaufnahme durch Hypophysininjection eine Entleerung von Blasengalle angestrebt wurde und bis zum Zeitpunkt der Tetrajodinjection auch der durch die Duodenelsonde ausgelöste Anreiz zur Sekretion mehr oder minder wieder abgeklungen war, mußte es sich um einen Effekt handeln, der mit der Farbstoffausscheidung in direkten Zusammenhang gebracht werden konnte.

Tabelle 1.

Fall 22.

Superacität, Ulkusverdacht, chron. Appendizitis. *w.*

Zeit:	Aussehen der Galle:	ccm:	Jodaussch.
Minute: post inj.			
1—13		8	—
14—15		**15**	+
15—20		**15**	++
25—37		**18**	++
40—42		15	(+)
43—44	gelbl., diffus l. trüb	20	(+)
45—46	„ „ „	**5**	—
47—53	„ „ „	4	—
54—55	„ „ „	15	—
56—60	„ „ „	10	—

Der Hypophysinreflex war vor der Injektion schwach positiv ausgefallen, Blasengalle hatte sich also entleert. Bis zur 13. Minute nach Injektionsbeginn betrug die Ausscheidung in der Galle *0,61 ccm pro Minute,* in der 13., 14. und 15. Minute dagegen *je 5,0 ccm* unter *gleichzeitigem Auftreten von Jod,* das in der weiteren Zeit stark zunahm und dem eine Ausscheidung von 3 ccm Galle pro Minute entsprach. Diese sank dann bei fehlendem Farbstoff in der Zeit von der 45. bis 60. Minute, in der die Reihe abgeschlossen ist, auf 2,13 pr. min.

Tabelle 2.

Fall 11. Superacidität, Uikusverdacht. *m.*

Zeit:	Aussehen der Galle:	ccm:	Jodaussch.
Je 5 Min.			
ande inj.:			
1.	kanariengelb, wolkig trüb	**15**	—
2.	gelbgrün-braun, klar	**17**	—
3.	„ schwach trüb	10	—
4.	„ „ „	14	—
5.	**dunkelbräunl.** „ „	**18**	—
6.	hellbräunlich, „ „	11	—
7.	gelbgrün-bräunlich, klar	15	—
8.	„ „ „	14	—
9.	„ „ „	12	—
10.	**hellgelb,** trüb	11	—
11.	„ „	3	—
12.	„ „	2	—
Post inj.:			
Minuten:			
1—5	„ „	3	—
8—14	„ „	**12**	—
15—19	„ „	10	+
20—25	„ , klar	10	+
26—30	grünbraungelb, klar	10	++
31—35	„ „	16	++
36—41	„ „	**20**	+++
42—47	„ „	19	++
48—55	„ „	20	++
56—64	„ „	20	++
65—72	„ „	22	++
73—81	„ „	23	++
82—85	„ „	**14**	++
86—90	„ , schwach trüb	11	+
91—95	„ , klar	16	++
96—100	„ , schwach trüb	15	+
101—105	„ , klar	13	++
106—110	„ „	16	+
111—118	„ „	19	+

Die in Tabelle 2 angegebenen Werte zeigen bei positivem Hypophysinreflex (5. Fünfminutenportion) von Beginn bis zur 45. Minute bei bereits liegender Duodenalsonde einen Mittelwert von 2,9 ccm pro Minute, eine Zahl die in den darauffolgenden 15 Minuten auf einen solchen von 1,07 abfällt, nach begonnener Injektion 0,6 beträgt, in der 8. Minute bereits wieder einen Anstieg zeigt und bis zur 25. Minute beim Auftreten des Jods in der 15. bis 19. Minute (näher an 15 gelegen) sich auf einer Durchschnittshöhe von 2,7 ccm bis zur 81. Minute bei gleichzeitig verstärkter Jod-Ausscheidung hält, um erst in der Zeit von der 82. bis 118. Minute auf ca. 2,1 herunterzugehen.

Fall 29, bei dem es sich um eine anzunehmende, grossenteils abgelaufene Mitbeteiligung der Leber bei Cholelithiasis handelte, worauf im Späteren noch hingewiesen sein wird (weil dabei die verzögert eingetretene Ausscheidung ausgewertet wurde), zeigt in einem Zeitraum von gut 20 Minuten ante injektionem eine Sekretionsmenge von 15 ccm, im Mittel also 0,75 ccm.

Selbstverständlich haben alle hier genannten Zahlen, die sich auf die Sekretionsmenge beziehen, keinen absoluten Wert, sie können nur in eine annähernd quantitative Beziehung zu einander gebracht werden. Sie haben aber doch insoferne ein Interesse, als sie einerseits auf eine Beziehung zwischen Farbstoffausscheidung und Gallenmenge hinweisen, eine Beziehung, die auch einmal in der Literatur und zwar beim Tetrachlorphenolphtalein erwähnt ist und dort zu einer vielleicht nicht einmal ganz bedeutungslosen Fragestellung in therapeutischer Hinsicht geführt hat. Andererseits aber zeigen sie, wie häufig und wie viel früher die Farbstoffausscheidung inclusive Gallenfarbstoff vor einer Störung der übrigen Lebersekretion geändert ist und es sei an dieser Stelle auch bemerkt, daß offenbar die einmal gestörte Elimination des Farbstoffes erst viel später wieder zur Norm zurückkehrt als die demnach viel weniger empfindlich gestörte Gallensekretion *(Fall 16!)*

Die vor Tetrajodinjektion erhaltene Galle *(Fall 29)* war goldgelb und leicht flockig getrübt. Nach der Einverleibung ergeben sich folgende Daten, die auch zugleich über den normalen Ablauf der ersten Jod-Elimination ebenso wie die in Tabelle 2 angegebenen Daten einen Ueberblick gewähren:

Tabelle 3.

Fall 29. Grossenteils abgelaufene Mitbeteiligung der Leber nach Cholelithiasis. Cholecystektomie. *w.*

Zeit:	Aussehen der Galle:	ccm:	Jodaussch.
Minute			
1—14	bräunlich, klar	7	—
16—20	gelbbraun, „	4,5	—
30—37	„ , leicht trüb	**20**	++
39—42	d.goldgelb, trüb	23	+
43—45	goldgelb, leicht trüb	23	+
46—48	„ „ „	5	+
51—53	„ „ „	13	+
60—62	rötl.goldgelb	8	+
80—83	bräunlichgelb, leicht trüb	15	++
87—88	„ „ „	12	+
89—91	goldgelb, leicht trüb	8	+
93—94	„ „ „	5	+
(nach H_2O-Duodenalspülung, m. 15ccm):			
95—97	hellgelb, leicht trüb	**12**	++
100—105	hellgoldgelb, leicht trüb	**18**	+
106—110	goldgelb, „ „	8	+
111—115	„ , wenig geflockt	11	+
116—120	„ „ „	11	+
121—125	„ „ „	12	+
126—130	„ „ „	13	+
136—140	„ „ „	12	+
141—150	„ , leicht trüb	2,5	+
151—165	„ „ „	8	+
166—175	„ „ „	**13**	+
176—185	„ „ „	9	++
186—195	„ „ „	11	+
196—215	„ „ „	16	++
216—225	„ „ „ (Bodensatz)	23	++

Beachtenswert sind folgende Minutendurchschnittswerte:

Vor dem Auftreten von Jod (1.—20. Minute post inj.) . . . . . 0,6 ccm.
30. bis 45. Minute, synchron starke Jodausscheidung. 4,4 ccm.
46. bis 94. Minute (leicht verringerte Ausscheidung) . . . . . 3,5 ccm.
95. bis 110. „ (nach Duodenalspülung), Jod anfangs stark 2,7 ccm.
111. bis 165. „ , Jodelimination annähernd noch gleich . 1,38 ccm.
166. bis 225. „ , wechselnd noch stärkere Jodelimination. 1,2 ccm.

Tabelle 4.

Fall 31. Superacidität, Ulkusverdacht. *w.*

Die hier wiedergegebenen Zahlen stammen von einer Duodenalsondierung, die **48 + 17 Stunden nach erfolgter Injektion** von Tetrajodphenolphtaleinnatrium vorgenommen wurde. Es handelt sich um einen nicht leberkranken Fall. Die Jodausscheidung wird später noch berücksichtigt. Gleichzeitige Vornahme des Hypophysinreflexes:

Zeit:	Aussehen der Galle:	ccm:	Jodaussch.
Minute			
10—6	milchiggelb	12	
ant. inj.:			
5—1	grünlich, glasig, trüb	10	
Injektion von 2 ccm Hypophysin intramuskulär:			
1—5 **p. i.**	hellcacaobraun	12	
6—8	goldgelb, fast klar, dünnflüss. (Bilirubineinheiten 9,8)	11	—
10—14	goldgelb, trüb, gallertig	12	
15—19	braungelb, trüb	11	+
20—22	dunkelbraun	2	
23—25	olivgrünbr., schwach durchsicht., dickfl. Bb-Einheit. 114	11	±
26—29	gelblich-braun (Bakterien)	12	
30—34	braungelb, schwach trüb	12	
35—40	grünlichgelb, milchig trüb	7	

Hier kann ein Anstieg der Gallenmenge nicht verzeichnet werden. Der Mittelwert von 2,3 ccm pro Minute erklärt sich wohl daraus, daß es sich nicht um Nüchtern-Werte handelt. Der Hypophysinreflex ist positiv (Anstieg des Bilirubingehaltes von 9,8 auf 114 Einheiten); Jod war 48 + 17 Stunden nach der Injektion noch deutlich nachzuweisen, wenn es auch um diese Zeit ganz offenbar nur schubweise zur Ausscheidung gelangte.

Aus praktischen Gründen seien hier noch zwei kleine Tabellen eingeschoben, bei denen es sich um den *Versuch eines Jodnachweises im Magen handelt.* Fall 4 (*w*, Hyperacidität, Verdacht auf Ulkus) in Tabelle 5 und Fall 5 (*m*, 26 Jahre alt, ulcus ventriculi) in Tabelle 6:

Tabelle 5.

Fall 4.

Magensaft (nach Alkoholprobefrühstück):	
Minute post inj.:	Jodausscheidung:
10—14	—
15—20	—

Tabelle 6.

Fall 5.

Magensaft (nach Alkoholprobefrühstück):				
Minute:	Acidität:	Freie HCl:	Sekretionsmenge:	Jodaussch.:
Ante inj.:				
60—46	+	—	6 ccm	—
45—31	+	+	12 ccm	—
30—16	+	?	16 ccm	—
15—1	+	+	11 ccm	—
post in.:				
1—15	(+)	+	40 ccm	—
15—30	(+)	+	2 ccm	—

Ob der Anstieg, der gegen die 15. Minute (in Tabelle 6) scheinbar vorhanden war, mit der Injektion in Zusammenhang steht, ist auf Grund dieser einen Tabelle natürlich nicht zu sagen. Beide Tabellen zeigen aber, erstere innerhalb 20, letztere innerhalb 30 Minuten Beobachtungszeit nach der Einspritzung, daß das Jod im Magensaft offenbar nicht ausgeschieden wird.

Des Weiteren seien zusammengestellt

in Tabelle:	Fall No.:	Klinische Diagnose:
7	6	Chron. Cholelithiasis, anfallsfr. Interw.
8	2	Beginnende Leberzirrhose?
9	3	Cholangitis ascendens (leicht), bezw. Icterus catarrhalis.
10	7	Carcinommetastasen der Leber.
11	8	Cholangiolitis (Ict. catarrh.).
12	9	Carcinommetastasen (Prim. Rectum-Ca.).
13	15	Chron. Cholecystitis.

in Tabelle:	Fall No.:	Klinische Diagnose:
14	13	Icterus catarrhalis (Hepatitis?).
15	16	Acute Cholecystitis.
16	23	Icterus catarrhalis.
17	12	Lues hepatis.
18	21	„Ict. catarrh." in melioratione.

Tabelle 7.

Fall Nr. 6. Chron. Cholecystitis, anfallsfreis Intervall. 47 Jahre. *m.*

Minute:	Aussehen der Galle:	ccm:	Jodaussch.
ante inj.:			
40—1	schmutzig-gelblich	60	—
post inj.:			
1—10	gelblich, getrübt	30	—
11—15	„ -schleimig, trüb	**30**	— (?)
16—20	„ „	20	±
21—30	„ , kaum trüb	55	++
31—40	„ , klar	37	++
41—50	„ , klar	55	++
. . . . .			. . .

Die Zunahme des Galleflusses kommt hier besonders deutlich zum Ausdruck: Die Mittelminutenwerte betragen vor der Injektion 1,5 ccm, nach derselben zuerst 3 ccm, wobei die Sekretion sich zwischen der 8. und 10. Minute merklich steigerte, bis zur 15. Minute bereits 6 ccm. In dieser Portion war Jod deutlich vorher nicht mit Sicherheit nachzuweisen. Die weiteren Mittelwerte betrugen 4, 5,5, 3,7 und 5,5 ccm bei starker Jodausscheidung.

Tabelle 8.

Fall No. 2. Verdacht auf beginnende Leberzirrhose. *m.*

Duodenalgalle:

Minute:	ccm	Jodaussch.
1—5	4	—
6—12	4	—
13—16	16	++
17—24	12	++
25—30	14	++

post injektionem. Die Mittelwerte betragen hier 0,8, 0,57. **4,0.** 1,5 und 2,0 ccm pro Minute. **14. Minute** starker Gallefluß!

Tabelle 9.

Fall 3. Cholangitis. Hepatis 1. Grades? 25 Jahre. *m.*

Duodenalgalle:
Post injektionem:

Minute:	ccm:	Jodaussch.	Minutenmittelwert der Sekretionsmenge:
1—4	4	—	1
5—8	4	—	1
9—12	8	—	2
13—16	12	(+)	3
17—20	22	++	**5,5**
21—25	28	+	**5,6**
26—30	24	+	4,8
31—35	16	(+)	3,2
36—40	18	+	3,6
41—45	19	++	**3,8**
46—55	11	±	**1,1**

Auch hier der deutliche Anstieg parallel der Farbstoffausscheidung. Auch in der 14. Minute deutlicherer Gallefluß!

Tabelle 10.

Fall 7 Carcinommetastasen der Leber, 46 Jahre?. *w.*

Duodenalgalle, post injektionem:

Minute:	ccm:	Jodaussch.	Minutenmittelwert der Sekretionsmenge:
1—8	12	—	1,5
9—12!	12	±	3,0
13—15	12	+	4
16—20	12	++	2,4!
21—30	12	++	1,2!
31—40	18	+++!	1,8
41—52	9	++	0,75!
53—65	18	+++	1,4

Zwar ist auch hier ein Anstieg mit dem Auftreten des Farbstoffes in der Duodenalgalle zu bemerken, jedoch ist hier auffallend, daß im Weiteren die Mittelwerte der Sekretion unverhältnismäßig rasch absinken, während zu gleicher Zeit die Farbstoffelimination eher zunimmt. Letztere weist übrigens bei dieser Kurve ein Einsetzen breits in der 9. bis 12. Minute auf, worauf noch zurückzukommen sein wird.

Tabelle 11.

Fall 8 Cholangitis, „Ict. cat.", Hepatis. *w.*

Duodenalgalle, post injektionem:

Minute:	ccm:	Jodaussch.	Minutenmittelwert der Sekretionsmenge:
1—8	2	—	0,2 !
11—20	2	—	0,2
21—25	2	—	**0,4**
26—30	8	++	**1,6**
31—35	5	++	1
36—40	16	+++	3,2 !
41—50	10	++	1

Auch in Tabelle 11 besteht ein derartiger Anstieg der Sekretionsmenge, dessen Höhepunkt offenbar zusammenfällt mit der um die 36. bis 40. Minute auftretenden sehr starken Jodelimination. Bemerkenswert ist ferner die später besprochene Verzögerung der ersten Farbstoffausscheidung.

Tabelle 12.

Fall 9 Carcinommetastasen der Leber. *w.*

Duodenalgalle (gelbgrünlich, fluoreszierend? Trüb), post inj.:

Minute	ccm:	Jodaussch.	Minutenmittelwert der Sekretionsmenge:
1—5	8	—	1,6
6—10	9	—	1,8
11—15	9	—	1,8
16—20	7	+	1,4 !
21—25	13	—	2,6
26—30	9	—	1,8
31—35	8	++	1,6 !
. . . .		...	
55—60	9	++	1,5

In Tabelle 12 fällt ebenfalls der geringe und der Farbstoffausscheidung, die im übrigen etwas unregelmäßig ist, nicht parallel laufende Sekretionsmittelwert auf.

Tabelle 13.

Fall 15. Chron. Cholecystitis. 46 Jahre. *w.*

Duodenalgalle 24 Stunden post injektionem: 1 ccm Hypophysin i. m.:

Minuten:	ccm:	Jodaussch.	Sekretionsmittelwert pro Min.:
1—10	10		1
11—15	6		1,2
16—25	4	(+)	0,4
Nach abermaliger Injektion von 1 ccm Hyphysin i. m.:			
26—30	2		0,4
31—60	10		0,33

In Tabelle 13 ist bemerkenswert: Negativer Hypophysinreflex! Auf Jod nur einmal untersucht, ergibt schwach positive Reaktion, also Anwesenheit in geringem Maße 24 Stunden nach Aufnahme des Tetrajods! Vgl. die Urinausscheidung!

Tabelle 14.

Fall 13. Beginnender Ict. catarrh. (4 Tag.) 16 Jahre. *w.*

Duodenalgalle, post injektionem:

Minuten:	ccm:	Jodaussch.	Sekretionsmittelwert pro Min.:
1—10	0,5	—	0,05 !
11—20	**1,5**	—	0,15
21—41	3,0	—	0,13
42—56	—,—	—	—,—
57—80	1,5	—	0,06

Hier wie auch in anderen zweifelhaften Fällen war die richtige Lage der Duodenalsonde röntgenologisch nachgeprüft worden. Bemerkenswert sind hier die außerordentlich geringen Mengen, die aspiriert werden konnten. Vgl. die fehlende Ausscheidung von Tetrajodphenolphtalein! Der an sich zu verzeichnende Anstieg zwi-

schen 11. und 20. Minute ist hier mit Vorsicht zu verwerten (geringe Mengen!).

Tabelle 14a.

Duodenalgalle, 6 · 24 Stunden post inj.:

Minuten:	ccm:	Annäher. Mittelwert:	Jod:	Galle-Aussehen:
ca. 10	**15**	1,5	—	gallertig-flüssig, st. getrübt, goldg.
ca. 10	6	0,6	—	goldgelb, wässrig leicht trüb

Duodenalgalle, 7 · 24 Stunden post inj.:.

ca. 10	**30**	3,0	—	goldgelb, trüb

Tabelle 15.

Fall 16. ac. Cholecystitis, + Cholangiolitis? 27 Jahre. *w.*

Duodenalgalle, post injektionem:

Minuten:	ccm:	Jodaussch.	Sekretionmittelwert pro Min.:	Galle-Aussehen:
1—30	—	—	—	—
30—35	2	—	0,33	
36—40	5	—	1,0	gelbl., trüb
41—43	6	—	2	gelb, „
44—46	23	?	7,7!!	„ „
47—51	5	(+)	0,83	„ „

In vorliegendem Falle ist der Anstieg, der hier zwischen die 44. und 46. Minute fällt, sehr deutlich erkennbar, in der gleichen Zeit fraglicher Beginn, in der nächsten Portion geringes Erscheinen des Farbstoffes.

Tabelle 16.

Fall 23. Icterus catarrhalis. 4. (?) Krankheitswoche **25 Jahre.** *m.*

Duodenalgalle, (vor Injektion: ca. 40 ccm grünlich-wässeriger, grobflockiger Flüssigkeit, richtige Lage der Sonde röntgenologisch bestätigt) post injektionem:

Minute	ccm:	Sekr.-Mittelwert pro Minute:	Jod:	Aussehen der Galle:
1—13	—	—	—	— —
14—17	8!	2!	—	leichtflüssig, grünlich-gelb, trüb
18—21	4	1	—	goldgelb, diffus trüb.
22—25	—	—	—	— —
26—30	4	0,8	—	goldgelb, diffus trüb.
35—40	3	0,33	—	„ „ „ leicht flüssig

Völliges Fehlen des Farbstoffes. In der 14. Minute stark einsetzender Gallefluß! Abnahme desselben in kurzer Zeit.

Tabelle 17.

Fall 12. Lues III (Mitbeteiligung der Leber?). 43 Jahre. *w.*

Duodenalsondierung 14 Stunden post injektionem (vorher 19 ccm):

Minute:	ccm:	Sekr.-Mittelwert pro Minute:	Jod:	Aussehen der Galle:
1—6	12	2	—	
13—24	6	0,5	—	
Sonde verrutscht:				
39—42	7	1,75	(+)	wässrig, gelb, getrübt
43—47	?	?	?	?
48—54	12	2	—	trüb, schleimige Consistenz

Da nicht auf Injektion folgend, ist ein Anstieg oder Fehlen nicht zu verwerten. Wesentlich ist in dieser Tabelle daher nur der Nachweis von Jod, das in vorliegendem Falle nach 14 Stunden duodenal schwach positive Reaktion ergab.

Tabelle 18.

Fall 21. Icterus catarrhalis in melioratione.
(5. Krankheitswoche). *w.*

Minute:	ccm:	Sekr.-Mittelwert pro Minute:	Jod:	Aussehen der Galle:
1—10	11	1,1	—	grüngelbl., kaum trüb
15—20	4	0,66	—	„ „ „
37—38	15	7,5!!	+	„ „ „
45—48	7	1,75	+	„ „, kleinflockig trüb

Hier mit der Tetrajod-Elimination paralell gehend, ein starker Sekretionsanstieg zu verzeichnen. Verzögertes Erscheinen des Farbstoffes bemerkenswert (37. Minute).

Es geht also aus den errechneten Minuten-Mittelwerten der Gallensekretion hervor, daß letztere durchschnittlich um die 14. Minute stärker einzusetzen pflegt und zwar durchwegs als Vorläufer der ersten Jod-Ausscheidung in die Duodenalgalle. In mehreren krankhaften Fällen zeigt sie nun eine zeitliche Verschiebung, da sie sich vielfach mit dem verzögerten Eliminationsbeginn des Tetrajods deckt und nur in einer Minderzahl einen atypischen Verlauf zeigt, der sich aber normalerweise dermaßen zu gestalten scheint, daß nach einem Anstieg um das vielfache der kurz vorher ausgeschiedenen Gallenmenge sich continuierlich ein Abklingen zeigt, dem sich im Allgemeinen auch wohl, wenn auch viel langsamer, ein solches der Farbstoffausscheidung anschließt. Fall 21, ein Icterus catarrh. in melioratione, ist z. B. durch einen starken derartigen Anstieg ausgezeichnet und steht in schroffstem Gegensatz zu dem Fehlen desselben in Fall 13, einem Icterus catarrhalis im Beginn, dem auch ein negatives Resultat des Farbstoffnachweises zur Seite steht.

Als geeignetes Beispiel für einen atypischen Sekretionsablauf könnte man danach die Fälle 7 (Tab. 10) und 9 (Tab. 12) ansehen, wo bei ersterem das zum verstärkten Jodauftreten unverhältnismäßig rasche Absinken der Gallenmenge auffällt bei einem eigentlich auch ungewohnt frühem Auftreten des Farbstoffes, während in letzterem keinerlei

Parallele zwischen der äußerst stark variierenden Jodelimination und der Gallensekretion festgestellt werden kann und hier die ebenfalls nur geringen Mittelwerte auffallen.

a) *Was nun weiter die Farbstoffausscheidung selbst angeht, so geht aus den Tabellen hervor, daß der Beginn derselben ungefähr um die 15. Minute, die auf die begonnene Aufnahme der Kontrollsubstanz in die Blutbahn folgt, zu erwarten ist.* Es seien hier *Fall 11* (Superacidität), *Fall 22* (Superacidität) und *Fall 6* (Uncomplizierte chronische Cholelithiasis, anfallsfreies Interwall, fehlende Zeichen von Beteiligung der Gallengänge oder der Leber) angeführt: Bei dem ersten war die Jodreaktion der Duodenalgalle in der 15. bis 19. Minute normal positiv, der Sekretionsablauf der Norm entsprechend, die weitere Jodausscheidung gegen 40 Minuten am stärksten und continuierlich bis Abschluß der Beobachtungsreihe, also bis zu 118 Minuten positiv. Beim zweiten Fall trat die positive Reaktion in der Portion auf, die sich auf die 14. und 15. Minute bezog. Auffallend war in diesem Falle nur, daß die darauf stärker einsetzende Jodausscheidung nach 45 Minuten bis 60 Minuten negativ verlief, jedoch war die weitere Jodausscheidung keineswegs unterbunden, wie die anfänglich starke und bis zum 9. Tage unter allmählicher Abnahme dauernde Anwesenheit in den Faeces neben normaler Ausscheidung im Urin bewies. Im dritten Falle endlich, in dem nebenbei bemerkt die Darstellung der Gallenblase nicht gelang, war die Jodreaktion zwischen der 11. und 15. Minute fraglich, gegen die 10. Minute setzte stärkere Absonderung von Galle ein, die sich kurz darauf noch steigerte, und von der 16. Minute an war die Reaktion deutlich positiv. Im Uebrigen vgl. dazu Tabelle 7.

b) Dem stehen nun weitere Fälle entgegen, die sich dadurch auszeichnen, daß die erste Elimination der Kontrollsubstanz deutlich verzögert bezw. während der Dauer der ersten Beobachtungsperiode überhaupt nicht aufgetreten war. So konnte in *Fall 14,* einem Papillom der Gallenwege, das zu vollständigem Verschluß derselben geführt hatte, nur eine kaum nennenswerte Menge duodenalen Sekretes gewonnen und Jod nicht nachgewiesen werden. *Fall 13* ist ein Icterus catarrhalis am 4. Krankheitstage, eine Bilirubinurie hatte sich eben erst ausgebildet, sie war erst am darauffolgenden Tage deutlich positiv, Sklerae und Haut noch subikterisch. Hier war nun bei einer gleichzeitig herabgesetzten Gallenmenge die Ausfuhr von Tetrajod bis zur Beendigung

der Beobachtungsreihe, das war die 80. Minute post injektionem, gesperrt und es ist interessant, auf eine Erscheinung hinzuweisen, die geeignet ist, eine einseitig mechanische Betrachtungsweise der behinderten Ausfuhr doch zugunsten der funktionellen Störung einzuschränken: denn eine weitere Duodenalsondierung, die erst 6 · 24 Stunden nach Einverleibung der Prüfungssubstanz erfolgte, ergab bei einem schon höher stehenden Mittelwert der Gallenmenge wiederum ein negatives Jod-Resultat und bei einer weiteren Duodenalsondierung nach 7 · 24 Stunden ein ebensolches bei einem Minuten-Durchschnittswert von sogar 3,0 ccm, einem Wert also, der sich auf der Höhe normaler Zahlen hält. (Vgl. Tab. 14 u. 14a). *Fall 23* (Tab. 16) ist ein Icterus catarrhalis am Ende der 4. Krankheitswoche, der einen Sekretionsanstieg nach 14 Minuten erkennen läßt, der allerdings rasch wieder absinkt. Trotzdem war Jod während einer Beobachtungszeit von 40 Minuten nicht nachzuweisen gewesen.

Sehr schön ist die verspätete Ausscheidung nun in *Fall 21* (vgl. Tab. 18) zu sehen. Es ist dies ein Icterus catarrhalis in melioratione, ungefähr in der 5. Krankheitswoche befindlich. Das erstmalige Auftreten des Kontrollmittels fällt hier mit einer besonders stark ausgeprägten Sekretion zeitlich fast zusammen und zwar in der 37. Minute. Die weitere Elimination ergibt dann bis zu 48 Minuten (Beendigung der Untersuchung) eine gleich intensiv andauernde Ausfuhr. In diesem Falle hat sich also der Zeitpunkt, in dem die Substanz zum erstenmal duodenal nachzuweisen ist, bereits um ein Stück demjenigen genähert, der der Norm entspricht, *wenn auch die immerhin erhebliche Verzögerung auf eine noch anhaltende bedeutende Störung einer so sensiblen Partialfunktion der Leber hinweist, wie es nach Allem die Farbstoffausscheidung ist.* Ebenso manifestiert sich die krankhaft verzögerte Jodelimination in *Fall 16* (Tab. 15), einer acuten Cholecystitis, bei der die Lebergallengänge und das Parenchym in stärkerem Maße mitbeteiligt sein mußten, so wie es in den Veröffentlichungen von Tietze und Winkler als oft übersehene und daher therapeutisch nicht weiter berücksichtigte Miterkrankung des Leberparenchyms vor Augen geführt ist; auch hier der synchrone starke Gallefluß, wo in der 44. bis 46. Minute die Jodreaktion noch fraglich, von der 47. Minute an dagegen schwach positiv ist. Da hier der weitere Ablauf leider nur bis zu 52 Minuten geprüft wurde, läßt sich auch die Art der wei-

teren Ausscheidung nicht beurteilen, doch ist aus der Verfolgung in den Faeces und Urin ein bemerkenswertes Verhalten nicht zu entnehmen. Und *Fall 8* (Tab. 11), eine Cholangiolitis (sog. Ict. catarrhalis), ist durch ein ebenfalls verspätetes Erscheinen des Tetrajodphenolphtaleins in der duodenalen Galle ausgezeichnet. Hier beginnt die Ausfuhr erst nach der 25. Minute, zeigt gleichzeitig einen mittleren Anstieg der Sekretmenge, die dann mit dem Zunehmen der Jodelimination gegen die 40. Minute noch um ein Bedeutendes gesteigert wird, während die Farbstoffmenge (bis zur Beendigung der Untersuchung) annähernd gleich bleibt. Etwas weniger ausgesprochen ist diese Verzögerung in *Fall 29* (Tab. 3), wo es sich ebenfalls um eine jodoch grossenteils abgelaufene Mitbeteiligung der Leber nach Cholelithiasis, d. h. eine dreiwöchige Beschwerdefreiheit nach Cholecystektomie, handelt: Hier war die Jodausscheidung erst von der 30. Minute an nachgewiesen, die Intensität jedoch um diese Zeit bereits stark. Möglicherweise ist der erwähnte Zeitpunkt bereits etwas früher anzusetzen, da er für die kurz vorausgehenden Minuten nicht geführt wurde. Allenfalls aber konnte die Reaktion erst nach der 20. positiv gewesen sein und die Sekretion setzte auch erst gegen die 30. Minute zu erheblicher ein, so daß dies keine nennenswerte Rolle spielt.

Zu den einleitend erwähnten stehen nun diese letzteren Fälle dadurch in Gegensatz, daß sie deutlich *die in einwandfrei krankhaften Fällen verzögert einsetzende Ausscheidung des Tetrajodphenolphtaleins erweisen. Während dieselbe in der Norm um die 14. oder 15. Minute einzusetzen pflegt und darin eine weitgehende Uebereinstimmung mit den Ergebnissen der Ausscheidungsversuche mit Tetrachlorphenolphtalein und mit Azorubin S zeigt, spricht also — wenn man von mechanisch, d. h. auch durch Bildung von Gallethromben bedingter Störung absieht — das verspätete Erscheinen in der Duodenalgalle für ein Hindernis, das in dem erkrankten und an der Ausscheidung in erster Linie beteiligten Parenchym der Leber zu suchen ist.* So wird der sehr weitgehende Begriff einer „Funktionsstörung der Leber“ — denn um eine solche handelt es sich — durch Fälle, wo trotz deutlich vorhandener Gallenabsonderung aus der Leber dennoch die Ausfuhr der Kontrollsubstanz sichtlich gestört ist, zu dem Begriff einer Dysfunktion der eigentlichen Leberzellen eingeengt und es wird diese Dysfunktion vielfach mit herabgesetzter Galaktosetoleranz, einer ja auch

leicht gestörten Leberfunktion in naher zeitlicher Beziehung stehen.

c) Bemerkenswert ist nun noch *Fall 7* (Tab. 10): Hier ergab die Funktionsprüfung der carcinommetastasierten Leber, daß der Farbstoff nicht verspätet, sondern eher verfrüht in der Duodenalgalle gefunden wurde. Fall 7 sei daher auch als dritte Gruppe (nach den ersten beiden) von den anderen Ergebnissen abgetrennt. Es sei auch hier gleich darauf hingewiesen, daß die Ausscheidung des Farbstoffes im Urin ein nennenswertes Verhalten aufwies, und die äußerst starke Chromocholie (Jod), die in Gegensatz zu den entsprechend geringen Gallenmengen-Werten auffiel, spricht vielleicht für ein gegen sonst abnorm hohes zeitliches wie quantitatives Transportvermögen der Leberzellen, das sich übrigens sonst mit dem Begriff abnormer „Durchlässigkeit" derselben noch nicht zu decken braucht. Es ist diese Frage in der Literatur schon einmal kurz gestreift worden[1]).

d) Zur nunmehr folgenden vierten Gruppe leitet ein Ergebnis über, das sich auch auf Carcinommetastasen der Leber bezieht. Dabei fällt es auf, daß das Einsetzen der Jodausfuhr (Fall 9, Tab. 12) zwischen 16 und 20 Minuten festgestellt werden kann und sich der weitere Ablauf dermaßen gestaltet, daß bei mäßigen Gallenmengen kurze Perioden mit Auftreten reichlichen Jods von farbstofffreien Interwallen abgelöst werden. In diesem Fall kann also wohl der Ablauf der Ausscheidung, nicht aber der Beginn derselben pathognostisch gewertet werden. In *Fall 3* (Tab. 9), einer Cholangitis (Hepatis 1. Grades), fiel ein pathologischer Beginn eigentlich nicht ins Auge, denn in der Portion, die in der 13. mit 16. Minute nach Injektionsbeginn aspiriert wurde, fiel die Jodreaktion, wenn auch schwach, so doch positiv aus, um bis zur 20. Minute sogar stark zu werden. Während dieser letzteren Zeitperiode setzte auch ein nennenswerter Gallefluß ein, der bis gegen Ende der Beobachtung (55. Minute) leicht abnahm. Die weitere Jodelimination dagegen wies, wenn auch unbedeutende Schwankungen auf und setzte zur 46. Minute aus. Kann dieses Ergebnis auch nicht als typisches Beispiel für krankhaft verzögerten Eliminationsbeginn herangezogen werden, so stellt es dennoch andererseits gerade einen Fall dar, der beweist, daß Erwartungen, die man vielleicht aus subjektivem

1) Vielleicht spielt die abnorm hohe Durchgängigkeit der carcinomerkrankten Gewebspartien die Hauptrolle für das verfrühte Erscheinen. Vgl. die Neigung carcinomatöser Gewebe zu oberflächlicher Hämorrhagie.

Empfinden heraus gehegt hatte, durch derartige Funktionsprüfungen — sei es im negativen oder sei es im positiven Sinne — corrigiert werden können. So war auch endlich in *Fall 2* (Tab. 8), in dem klinisch der Verdacht auf beginnende Leberzirrhose bestand, die Ausscheidung zwischen 13. und 16. Minute zuerst aufgetreten, wobei in der 14. Minute der stärkere Gallefluß einsetzte. Die Stärke der Jodreaktion hielt sich dabei ohne Schwankung an der oberen Grenze normaler (Mittel-)Werte.

Wie lange ist nun der intravenös injizierte Farbstoff noch in der Leber vorhanden und bestehen Anhaltspunkte, daß er in krankhaften Fällen den Körper innerhalb eines verlängerten Zeitraumes verläßt? Ueber die erste Frage gibt zu einem großen Teil eine Reihe von Zahlen Aufschluß, die in Tabelle 19 zusammengestellt und aus der Beobachtung von 11 Fällen entnommen sind. Unter diesen sind nur 4 einwandfrei krankhafte, die übrigen dagegen sind solche, die die Gewähr für eine der Norm entsprechende Funktion der Leber geben. Unter letzteren sind auch die Fälle 22 und 31 genannt, die bereits in Tabelle 1 bezw. 4 aufgeführt waren. *Aus der Tabelle geht in erster Linie hervor, daß die Jodausscheidung aus der Leber in verhältnismäßig bedeutender Menge während der ersten 12 Stunden anhält, ohne offenbar eine nennenswerte Unterbrechung zu erfahren.* Wie sich die weitere Ausscheidung dann verhält, geht zum anderen Teil aus einer Gegenüberstellung der Jodausscheidung in den Faeces hervor und es hat weiterhin den Anschein, *daß die fernere Ausfuhr der Kontrollsubstanz aus der Leber nicht continuierlich vor sich geht.* Dafür können jedenfalls Beobachtungen sprechen, wie die, daß in einem als normal anzusehenden Falle (22, Hyperacidität, Ulkusverdacht) nach normalem Verlauf der duodenalen Jodelimination diese von der 45. bis 60. Minute sistiert und auf der anderen Seite (in verschiedenen Proben) in den Faeces der in Betracht kommenden ersten Tage die Reaktion anfangs sogar stark positiv ausfiel und bis zum neunten Tage nach Injektion die Anwesenheit von Jod verfolgt werden konnte; in einem zweiten Fall *(Fall 31,* ebenfalls Hyperacidität, vgl. Tab. 4) war der Stuhl am ersten auf Farbstoffaufnahme folgenden Tage stark, am zweiten sogar sehr stark jodhaltig, in den folgenden Portionen weiter positiv. Dabei

Tabelle 19.

	Fistelgalle, Cholecystektomie in sanatione	Cholecystektomie in sanatione (Chol. drainage)	Cholecystektomie in sanatione (uncompliz.)	Superacidität (Tab. 1)	Cholecystektomie (uncompliziert)	Superacidität (Tab. 4)	Cholecystektomie (Hydrops vesicae fell.)	Pericholecystit. adhaesiva inveter. (compliz.)	Lues III (Tab. 17)	Chron. Cholecystitis (Tab. 13)	Icterus catarrh. (Tab. 14a)
Fall No.	28	30	18b	22	18a	31	17	25	12	15	13
Stunden:											
2	(+)										
3	++										
7	+++										
11	++										
12	++							+			
14									(+)		
23							++				
24										(+)	
24+11							+				
+12		+++									
+16											
2·24+12		++					(+)				
+17						+					
3·24+12			++								
+14								0			
4·24							(+)				
6·24							(+)				0
6·24+14						+					
7·24	0	0	0		0		0	0			0
9·24				0							
14·24						0					0

ergab eine 48 + 17 Stunden post injectionem vorgenommene Duodenalsondierung positives neben negativem Ergebnis. Dagegen können krankhafte Fälle nur schwer etwas beweisen. Aus *Fall 13,* einem Icterus catarrhalis incipiens, geht aber vielleicht auf der anderen Seite hervor, daß der Ausfall in den Faeces — wenn auch nur grob — über die Farbstoffausscheidung ins Duodenum genügend orientiert. Hier war die Reaktion im Stuhl am 4. und 5. Tage positiv; die 6 · 24 Stunden p. i. vorgenommene und 24 Stunden darauf wiederholte Duodenalsondierung aber ergab wider Erwarten ein negatives Resultat und der entsprechende Stuhl des 6. Tages war ebenfalls jodfrei. *Die Duodenalgalle ist, wie aus einigen Zahlen in Tabelle 19 hervorzugehen scheint, ungefähr vom 7. Tage an bereits jodfrei und dem würde es auch entsprechen, daß in normalen Fällen die Ausscheidung mit den Faeces in einer Zeit beendet ist, die zwischen 7. und 10. Tag nach der Injection liegt (vgl. Tab. 20).*

In krankhaften Fällen kann nun die Jodausscheidung aus der Leber derart gestört sein, daß der Farbstoff in einem Zeitraum das Organ verläßt, der um ein Bedeutendes die Norm übertrifft. Das geht jedenfalls am deutlichsten aus *Fall 21* und *Fall 23* hervor, wo die Jodreaktion des Stuhls bis zu 16 bezw. 21 Tagen nach der Injektion ohne Unterbrechung positiv geblieben war. Dabei kam eine ins Gewicht fallende Verzögerung durch längere Retention des Stuhles garnicht in Frage, da derselbe in einer großen Anzahl, so auch hier, eine weiche (bis breiige) Consistenz aufzuweisen hatte, dies jedoch vornehmlich in den krankhaften Fällen. Kann man diese Störung der Ausscheidung auf *ein herabgesetztes Excretionsvermögen der Drüse* zurückführen, so legt doch andererseits ein Vergleich mit Tabelle 21, in der die Elimination im Urin zusammengestellt ist, die Annahme sehr nahe, daß es außer dieser herabgesetzten Excretion, für die ja ebenfalls das verzögerte erste Auftreten in der duodenalen Galle spricht, noch zu *abnormen Speicherungsverhältnissen des Organes* kommt, letzteres aber wohl nur als Folge des Ersteren. Denn die Uebersicht in Tabelle 21 läßt den Schluß zu, *daß das Erscheinen des Farbstoffes im Urin innerhalb der ersten 24 Stunden zwar als zulässig angesehen werden muß, daß aber eine nennenswerte Anwesenheit von Tetrajod über 48 Stunden p. i. hinaus eine krankhafte Ueberfüllung des Blutserums andeutet.* Es wird also mit anderen Worten der in die Blutbahn aufgenommene Kontrollstoff einerseits nur

verlangsamt das Parnenchym durchwandern und deshalb auch verspätet in der Galle erscheinen, auf der anderen Seite aber wird nur ein der Norm gegenüber vermindertes Quantum in der Leber abgelagert werden können und hat so die Ueberfüllung des Serums bezw. die Anwesenheit im Harn über längere Zeit zur Folge. Daß zwischen einer derartigen Excretionstörung und einem abweichenden Speicherungsvermögen des Organes nicht nur theoretisch ein Unterschied konstruiert werden kann, sondern ein solcher allem Anschein nach auch praktisch berücksichtigt zu werden verdient, geht vielleicht aus *Fall 7* hervor, wo neben mässiger Gallensekretion duodenal sehr starke und wahrscheinlich auch sehr frühe Exkretion des Farbstoffes einsetzt, die dann keine weiteren Besonderheiten mehr ersehen läßt, soweit man aus den Faeces urteilen kann; dagegen zeigt die Ausscheidung im Urin, die während der ersten 48 Stunden schwach positive Reaktion aufwies und am 3., 4. und 5. Tage negativ verlief, plötzlich vom 6. Tage post injectionem an wieder ein Auftreten von Farbstoff mit positiver Reaktion an zwei weiteren und mit schwach positiver Reaktion in den dann folgenden zwei Tagen, um nach erneut positive'r Reaktion erst 48 Stunden später negativ zu werden. Hier steht also der reichlichen Ausfuhr nach der duodenalen Seite hin die interessante Tatsache gegenüber, daß es in diesem Organ zu verschiedenen Zeiten zu einer sozusagen rückläufigen Absonderung gekommen ist, die umso erwähnenswerter ist, als die Ausscheidungsverhältnisse des Gallenfarbstoffes in keiner Weise ein von der Norm abweichendes Verhalten aufzuweisen hatten und damit gezeigt werden kann, daß die Funktionsprüfung des Organes mit diesem Mittel eine recht sensible ist.

Auf Grund der genannten Tatsache aber wird man kaum erwarten können, daß die Eliminationsverhältnisse in der duodenalen Galle in einem zahlenmäßig derart präcisen Abhängigkeits- oder richtiger gesagt Compensationsverhältnis zur renalen Ausscheidung stehen, daß man einfach letztere anstatt der ersteren zur Beurteilung der hepatischen Dysfunktion heranziehen kann. *Es erscheint sogar demnach als das Gegebenste, sich über die Funktion des Organes dadurch eine geeignete Uebersicht zu verschaffen, daß man beide nebeneinander beobachtet.*

In praxi wird man wohl auf eine Reihenuntersuchung von Faeces verzichten können und sich darauf beschränken, den duodenalen Eliminationsbeginn, die Art und Stärke der

Tabelle 20*).

	Tag:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
	Fall:																						
a)	11		++		++	++	+	+			+		*										
	22		++		++	+		+	+	(+)	0												
	31	++	+++		+		+	+															
	19	?		++		+++																	
b)	14					+		(+)	(+)		0												
	13				+	+	0				0		0		0								
	23		0			(+)		+			+			+		+	+		+		+	+	*
	21		++		++	++			+			+	+	+	+		(+)	*					
	15	+	+	+	+	+	(+)		(+)	0	0	0	*										
	16	+	++	++	++	++	++		+	+	(+)	0	*										
c)	7	++?			++		++																
d)	9	++		+	+	*																	
	2	++	+++	++		+	+	*															
	25		+++			+					?			?	*								
	4	++		+		+	+																
	27				(+)		0		0		0	(+)	0	(+)		(+)	*						
	1		++			++		+	+		++		++	+	+	0?			*				
	6	++	*																				
	19	++		++		+++	*																

6, 8, 29, 3 ohne Faeces-Untersuchung!

*) In Tabelle 20 und 21 ist Fall 7 als Gruppe c von Gruppe a, Normalfällen, abgetrennt. In Gruppe b sind deutlich pathologische Fälle angeführt, in Gruppe d diejenigen zusammengestellt, bei denen ein differenter Ausfall der Funktionsprüfung erwartet werden mußte. Letztere schwanken also zwischen a und b.

Elimination im Urin [1]).

Tabelle 21.

	Tage: [2])	1						2						3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14-16	17-18	19-22
	Fall:																										
a)	11	(+)	0			0			0		0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	*				
	22		(+)			(+)		(+)			0		0	0	0	*											
b)	13			+				+		+				+	(+)	(+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 0	0 0	0 0
	14						++		++					++	*												
	23					+				+				+	(+)	(+)	0	0	0	0	0	0	0				
	16				+				+								0	0	0	0							
	21						0		0				0	0	0	0	0	*									
c)	7					(+)			(+)				(+)	0	0	0	+	+	(+)	(+)	+	+	0	0	0 0*		
d)	27			+			+		++		++			+	+	+	+	+	+	+	+	(+)	(+)	0	0 0*		
	9		(+)			(+)			(+)			(+)		(+)	0	*											
	10		+++																								
	15	(+)			0				0			0		0	0	0	0	0	0	0	0						
	4			++					++		++	(+)		(+)	0 0	0 0	0	0	0	0							
	25			++		++			++		++			+++	+	(+)	*										
	3	++			(+)				(+)				0?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 *	
	1					+			(+)			(+)		(+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 0	
	2		+			+		+				(+)		0	0	0	0										
	5		(+)		(+)				(+)			+		0	0	0											
	12			(+)		(+)			(+)				0	0	0	0	0	0	0				++				
	6		+		+				+		?			*													
	19		+		+				0		0			0	0	0	*										
	24		(+)		(+)				(+)		0			0													
	31					(+)				(+)				0	0												

1) Vielfach sind Einzelproben so **zusammengezogen,** daß sie bis zur Aenderung der Reaktion als einzige Probe genannt sind. Dann gilt für die vorhergehenden das **jeweilige Schlußergebnis.** Die ersten zwei Tage sind nach 4-Stunden Portionen getrennt. Ein * bedeutet Beendigung der Untersuchungsreihe. In Fall 12 ist pos. Reaktion am 12. Tag durch Jodkaligaben bedingt.

2) d. h. je 24 Stunden nach der Injektion.

folgenden Ausscheidung sowie nebenher die Stärke der Gallensekretion und deren initialen Anstieg zu beachten. Vielfach wird man eine fraktionierte Prüfung der Magenacidität vorausschicken und dann in vorgeschriebener rechter flacher Seitenlage des Patienten den Hypophysin-Reflex auszulösen versuchen. Abgesehen von dem diagnostischen Wert desselben, wird dadurch die Beeinflußungsgefahr der Leberfunktionsprüfung herabgesetzt und bietet außerdem beim Tetrajodphenolphtalein den Vorteil, eine für die Cholecystographie unerläßliche Vorbedingung geschaffen zu haben. Die Teilung der Galle-Portionen erfolgt am besten derart, daß man sie getrennt von der 1. bezw. 5. bis 13. Minute, dann von der 14. mit 20., dann 21. mit 30. Minute sammelt und untersucht. Trennt man noch die 14. mit 16. Minute ab, dann wird man *ein nur schwaches Auftreten erst gegen die 20. Minute als suspekt ansehen und die Möglichkeit des Jodnachweises erst zwischen 20 und 30 Minuten als pathognostisch, ein Fehlen bis 30 Min. p. Inj. als stark pathognostisch für die hepatische Funktion bezeichnen.* Des Weiteren wird man — außer Prüfung der Galaktosetoleranz — *stark positive Jodurie auch innerhalb der ersten 48 Stunden mindestens als suspekt, Anwesenheit des Farbstoffes in nennenswerter Menge über diese Zeit, insbesondere auf Tage, als deutlich pathognostisch ansehen.*

Wie schnell das Speicherungsvermögen der Leber für das intravenös injizierte Tetrajodphenolphtalein übrigens in krankhaften Fällen herabgesetzt sein kann, beweist *Fall 10:* 20 Stunden nach completem Choledochus-Verschluß betrug das Bilirubin im Blut 3,7 Einheiten, nach 27 Stunden war im Harn Urobilinogen noch schwach nachzuweisen, Bilirubin ebenfalls nur in äußerst geringer Menge vorhanden und erst 2 · 24 Stunden nach erfolgtem Verschluß stark positiv. Die dann vorgenommene Injektion des Farbstoffes, ergab bei der 8 Stunden später möglichen Untersuchung des Urins schon sehr stark ausgesprochene Jodurie.

Zusammenfassung.

Die Bedeutung der Leber im Stoffwechsel läßt den Wunsch betonen, eine möglichst weitgehende und empfindliche Prüfungsmethode zur Hand zu haben, die über den jeweiligen Stand der Funktionsfähigkeit orientiert. Unter den gebräuchlichen Prüfungsmethoden, die eine Beeinträchtigung der Tätigkeit des Drüsenparenchyms anzeigen sollen, zeigen nun aber diejenigen mit körpereigenen Stoffen wie Kohlehydraten, Eiweiß usw., daß sie nicht eindeutig auf eine Störung der Leberfunktion bezogen werden können, sondern daß eine Reihe außerhalb des Organes selbst gelegener Faktoren den Ausfall dieser Proben zu beeinflussen geeignet ist.

Ebenfalls zu den körpereigenen Methoden muß eine Prüfungsmethode gerechnet werden, die das Bilirubin benützt. Das Schicksal, das der Gallenfarbstoff im Organismus aufweist, wird diagnostisch schon seit Langem weitgehend berücksichtigt und der Gedanke, die Ausscheidungsverhältnisse des Gallenfarbstoffes zur Funktionsprüfung heranzuziehen, indem das Organ durch Einverleibung von Bilirubin momentan stärker belastet wird und in krankhaften Fällen ein herabgesetztes Eliminationsvermögen zeigen soll, bildet einen Uebergang zu der Funktionsprüfung mit körperfremden Stoffen, wie sie die dazu verwandten Farbstoffe darstellen.

Farbstoffe sind dem Organismus schon zu verschiedenen Zwecken einverleibt worden. Sie sind besonders benützt worden, um die Funktionen bestimmter Gewebe (so insbesondere des Reticuloendothels) zu verfolgen und haben gezeigt, daß sie den Organismus in der Hauptsache auf dem Weg über die Nieren oder die Leber verlassen. In empirisch dabei als normal gefundenen Zeiten beginnen sie in der duodenalen Galle nachweisbar zu sein und zeigen, wie die Erfahrung zeigte, in leberkranken Fällen eine zeitlich gegenüber der Norm mehr oder minder auffällige Abweichung in diesem Verhalten. Aber auch bei den Farbstoffen, die im Allgemeinen ja keine derart weitgehende Veränderungen ihres molekularen Aufbaus wie die körpereigenen Stoffe erleiden, kann man die Beobachtung machen, daß

sie auf ihrem Weg durch den Organismus — bereits, bevor sie überhaupt die Leber erreicht haben — von der Tätigkeit bestimmter Gewebe abhängig sind und daß ganz besonders ihre Ausfuhr aus dem Organismus, dem sie künstlich einverleibt sind, vielfach zu einem nicht geringen Teil von der Nierentätigkeit abhängt. Dies erschwert natürlich die Beurteilung ihrer Ausscheidung durch die Leber großenteils. Nach Untersuchungen, die an Tieren deshalb unternommen wurden, konnte aber gezeigt werden daß — wenigstens beim Tetrajodphenolphtalein — der Verbleib im Körper von derartigen extrahepatischen Faktoren mehr oder minder frei zu sein scheint, was es neben seiner in letzter Zeit vielseitig erprobten Brauchbarkeit zur röntgenologischen Kontrastdarstellung der Gallenblase zur Leberfunktionsprüfung besonders gut geeignet erscheinen läßt.

Das Tetrojodphenolphtaleinnatrium, das im Organismus entfärbt ist und auch in der Galle wie im Urin, wo es ausgeschieden wird, färberisch nicht nachzuweisen ist, wird — weil am einwandfreiesten — durch den Nachweis des enthaltenen Jods auf sein erstes Erscheinen wie auf die Dauer und Art seiner Ausscheidung geprüft. Im Vorliegenden hat nun die kolorimetrische Uebersicht des in der Chloroformausschüttelung durch Färbung nachgewiesenen Jods hinreichende Ergebnisse gehabt.

Eine bemerkenswerte Nebenerscheinung bei Zusammenstellung von 31 untersuchten Fällen ist der kurz vor oder gleichzeitig mit dem Beginn der duodenalen Jodausscheidung auftretende vermehrte Gallefluß. Im Blutserum wurde der Nachweis an einigen Fällen in Stichproben gemacht. Während bis zur Beendigung des Nachweises von Tetrajod im Urin eine Anwesenheit des Farbstoffes im Blutserum natürlich vorausgesetzt werden muß, konnte durch zeitlich verschieden gelegene Untersuchungen wahrscheinlich gemacht werden, daß der Farbstoff nicht continuierlich in allen Fällen im Serum nachzuweisen ist, bis er durch die Nieren nicht mehr eliminiert wird. Was den Eliminationsbeginn betrifft, so besteht mit anderen Farbstoffen (dem Phenoltetrachlorphtalein und dem Azorubin S) eine weitgehende Analogie.

An Hand von mehreren Tabellen, in denen die duodenale Ausscheidung und die Gallensekretion zeitlich und nach Intensität geordnet sind, in denen ferner die Ausscheidung in den Faeces wie auch im Urin nach vier unterschiedlichen Gruppen zusammengestellt worden ist, kann

gezeigt werden, daß im Magen aller Wahrscheinlichkeit nach der Kontrollstoff nicht ausgeschieden wird, daß die Elimination in der Galle um die 14. oder 15. Minute unter leichtem Anstieg der Gallensekretion beginnt, über Stunden hinaus continuierlich anhält und — dann wahrscheinlich mit Unterbrechungen — bis zu einer Zeit, die normaliter zwischen 7. und 10. Tag gelegen ist, beendet ist. Im Harn erscheint die Substanz normaliter in sehr geringer Menge nur innerhalb der ersten 24, allenfalls 48 Stunden und ein über dieses Zeitmaß hinausgehendes Vorhandensein ist für die Leber pathognostisch. Ebenso muß ein gegenüber der Norm verspätetes Einsetzen der duodenalen Ausscheidung als krankhaft angesehen werden.

Ein besonderer Fall (Lebercarcinommetastasen) läßt es als wahrscheinlich erscheinen, daß neben gestörtem Excretionsvermögen der Drüse auch die Speicherungsverhältnisse von der Norm abweichen können. Dieser Fall wie ein klinisch als beginnende Leberzirrhose angesprochener Fall zeigen ein besonders frühes erstes duodenales Erscheinen des Farbstoffes.

Es erscheint wünschenswert, in praxi neben der Beobachtung der Elimination in der Galle auch die Ausscheidung im Harn über wenige Tage zu verfolgen, der Leberfunktionsprüfung womöglich eine fraktionierte Prüfung der Magenacidität wie den Versuch vorauszuschicken, den Gallenblasenreflex auszulösen.

Nach allem ist das Tetrajodphenolphtaleinnatrium ein zur Leberfunktionsprüfung sehr geeignetes Mittel, insbesondere, weil es gleichzeitig die vielfach diagnostisch wertvolle Cholecystographie gestattet.

Übersicht der Einzelfälle.

Fall Nr.	Tab. Nr.	Diagnose:
1	22	Hyperacidität, Ulkusverdacht. 27 J. *m.* Röntgenologisch gute Bulbusausbildung, sonst o. B.
2	8	Verdacht auf beginnende Leberzirrhose. 42 J. *w.* Ernährungszustand leicht herabgesetzt. Weiches, nicht druckempfindliches Abdomen, Leberrad unter dem rechten Rippenbogen palpabel, leicht höckerig. WaR. Ø Röntgenologischer Befund des Magendarmtrakt normal. Galaktosetoleranz fraglich positiv.
3	9	Cholangitis (Ict. catarrhal.), 25 J. *m.* Vor 1 Jahr plötzlich Gelbsucht mit Durchfall. Urin: Eiweiß Ø, Zucker Ø, Urobilinogen (+), Uribilin Ø, Bilirubin Ø. Guter Ernährungszustand. Subikterus. Geringe Druckempfindlichkeit in Gallenblasengegend. Leber überragt 1 Querfinger den Rippenbogen. Blutkulturen Ø. Temperaturen durchschnittlich 37,8° C. Serum 6 Br-Einheiten. Später im Stuhl vorübergehend Fett, Fettseifen, freie Fettsäuren.
4	5	Hyperacidität, Ulkusverdacht. 33 J. *w.*
5	6	Ulcus ventriculi. 26 J. *m.*
6	6	Chronische Cholelithiasis (unkompliziert). Anfallsfreies Interwall. 47 J. *m.* Familienanamnese Gallenleiden. Vor 13 Jahren gallensteinleidend, vor 10 Jahren Koliken, vor 8 Jahren eine Kolik, vor 1 Jahr ebenfalls, später Wiederholungen, zuletzt 14tägig, typische Gallenblasenkolik. Kein Ikterus. Guter Ernährungszustand. Weiches Abdomen. Leber und Milz ohne pathologischen Befund. WaR. Ø. Gallenfarbstoff im Urin. Ø. Negative Cholecystographie. Bereits

Fall Nr.	Tab. Nr.	Diagnose:
		ante injectionem leichter Durchfall (Karlsbader Salz).
7	10	Primärcarcinom des Rectums, Lebermetastasen. 46 J. *w.* Rest-N. 23,8 mg%.
8	11	Cholangiolitis (Icterus catarrhalis). *w.*
9	12	Carcinom-Lebermetastasen. *w.*.
10	—	Completer Choledochusverschluß (Hund, Operation).
11	2	Hyperacidität, Verdacht auf ulcus duodeni. 58 J. *m.*
12	17. 19.	Lues III. 43 J. *w.* Leber leicht vergrössert?
13	14. 19.	Icterus catarrhalis incipiens. 15 J. *w.* 4. Krankheitstag. Sklerae und Haut subikterisch. Lebergegend frei. Urin: Urobilinogen Ø, Urobilin Ø, Bilirubin? Ab 3. Tag Zunahme des Ikterus. Br +, Ub Ø, Ug Ø. Am 5. Beobachtungstag Ug +, Stuhl hellbraun. 6. Beobachtungstag: Urin Ug +, Ub +, Br —. Starker Icterus, leichter Schwindel. Therapeutische Decholininjektionen. 14. Beobachtungstag: Sehr starker Ikterus. 16. Beobachtungstag: Galaktosetoleranzstörung +++. Ikterus noch deutlich. Subj. Wohlbefinden. 20. Tag: Ug Ø. 21. Tag Ug +, Ub +, Br Ø, Jod Ø.
14	—	Chronischer Choledochusverschluß (Papillom). 61 J. *m.* Vor 2 Monaten Hautjucken. Atophangaben. 3 Tage später beginnende Gelbsucht. Furunkel der Bauchhaut. Seit 2 Monaten 15 kg Gewichtsabnahme. Appetit gut. Stuhl hell, regelmässig, Harn bierbraun. Temperatur 28° C. — Starker Ikterus. Meteoristisches, sonst weiches Abdomen. Leber handbreit unter dem Rippenbogen, rechter wie linker Lappen gleichmässig vergrössert. Normaler Rectalbefund. Acholischer Stuhl. Harn: Br ++, Ub Ø, Ug Ø. Eiweiß +, Zylinder +. Röntgenologisch extraventrilärer Tumor festgestellt. Temperaturen jeweils um 39° C. Vor Injektion des Farbstoffs

Fall Nr.	Tab. Nr.	Diagnose:
		therapeutische Decholininjektionen. Appetit gut. Negative Cholecystographie.
15	13 19	Chronische Cholecystitis (compliz.). 46 J. *w.* Vor ca. 25 Jahren im Anschluß an Allgemeinerkrankung Gelbsucht (Dauer fast 1 Jahr). Spontaner Rückgang. In letzter Zeit manchmal typische „Gallenkoliken" mit leichtem Gelbwerden. — Subikterische Sklerae. Leichter Meteorismus. Druckempfindlichkeit der Gallenblasengegend. WaR. ⌀. Urin: Ug ⌀. Ub ⌀. Br. ⌀. Röntgenologisch Normalbefund.
16	15	Acute Cholecystitis (compliz.), 27 J. *w.* Vor wenigen Jahren erster Partus, seitdem Fettansatz. Vor 3 Tagen starke Gallenkolik ohne Gelbsein. Wiederholung. — Leichter Meteorismus. Leber überragt den Rippenbogen um knapp eineinhalb Querfinger, Gallenblasengegend wie linker Leberrand druckschmerzhaft. Gallenblase nicht palpabel. Mässige Leucocytose. Urin: Eiweiß +, Ug ⌀. Ub? Mehrere Stunden post inj. unter Temperaturanstieg (39,0) Frösteln, starker Schmerzanfall. Mässig starke Leucocytose. Nacht ruhig. Folgende Temperaturen um 37,8. Decholin-Therapie. Blutkultur steril.
17	19	Cholecystektomie (Hydrops vesic. fell.) in sanatione. *w.*
18a	19	Cholecystektomie in sanatione (uncompliz. Cholecystit. *w.*
18b	19	Cholecystektomie in sanatione (uncompliz. Cholecystit.) *w.*
19	—	Leichte Stauungs-Fettleber? Verdacht auf chron. Cholecystitis. 48 J. *w.* Leberrand überragt Rippenbogen um 3 Querfinger. Leberrand druckempfindlich. Epigastrium frei. WaR. ⌀. Urin: E (+). Z. ⌀. Ug +. Ub ⌀. Br. ⌀. Röntgenologisch Enteroptose festgestellt. Normale Aciditätsverhältnisse des Magens.
20		Infizierter Hydrops vesicae fell. (Cholecystektomie). *m.*

Fall Nr.	Tab. Nr.	Diagnose:
		36 Stunden post inj. Jod. Ø. Negative Cholecystographie.
21	18	Ict. catarrhalis in melioratione. 15 J. *w.* Vorausgegangene Decholintherapie. Seit 14 Tagen Ikterus im Abnehmen begriffen. Galaktoseprobe +. Subj. Wohlbefinden. Urin: Ug +, Ub (+), Br Ø. Ab 2. Tag Ub Ø, ab 4. Tag Ug Ø. Am 10. Tag Galaktoseprobe (+) bis +.
22	19	Hyperacidität, chron. Appendizitis. 23 J. *w.*
23	16	Ict. catarrhalis in der 4. Woche. 25. J. *m.*
24		Chron. Cholecystitis (uncompliz.), 27 J. *w.* Zu Fall 23: Abusus alkohol zugegeben. Ikterus +++. Leber vergrößert. Milz nicht deutlich palpabel. Harn: Br ++, Ub Ø, Ug Ø. 2. Tag post inj. Galaktoseprobe Ø! 5. Tag post inj. Ug +? Ub (+), Br +. 6. Tag p. i. Ug (+), Ub ø, Br ø. Decholintherapie. 9. Tag p. i. leichte Angina catarralis, Ikterus weit zurückgegangen.
25	19	Pericholecystitits adhaesiva inveterata (Lebercomplication). 28 J. *w.* Vor 2 Jahren ulc. ventriculi. Vor 1 Jahr wegen Appendizitis (Peritonitis) operiert. Seit ½ Jahr Gallenblasenkoliken. Stuhlträgheit. — Guter Ernährungszustand, Fettreichtum. WaR. Ø. Abnormer Verlauf des Duodenums, Adhäsion zwischen Gallenblase und Flexura sup. Positiver Hpophysinreflex mit positiver Cholecystographie. Auffallend starke Farbstoffausscheidung im Urin.
26		Lues III. 20. J. *w.*
27		Compressionsikterus (Neoplasma). 40 J. *m.* In letzter Zeit einigemal Erbrechen. Herabgesetzte Appetenz. Urin · Br +, Ub ø, Ug ø. Subikterus, 2. Beobachtungstag p. i. deutlicher Ikterus. Anhaltende Bilirubinurie. Mäßiger Ernährungszustand.
28	19	Cholecystektomie (uncompliz.), Steinblase, in sanatione.

Fall Nr.	Tab. Nr.	Diagnose:
29	3	Cholecystektomie in sanatione. 28 J. *w.* Vor 7 Wochen Gallansteinkolik. Alle 10 Minuten galliges Erbrechen. Kein Ikterus, kein Fieber. 5 Tage darauf Wiederholung. 14tägige Krankenhausbeobachtung. Keine Schmerzbeeinflussung, häufige Anfälle von kürzerer Dauer. Operation: Cholecystektomie. Am 1. postoperativen Tag: Temperaturanstieg auf 40,0. Seither 3 Wochen lang beschwerdefrei.
30	19	Cholecystektomie in sanatione (Choledochusdrainage).
31	4 19	Hyperacidität. 23 J. *w.*

Literaturangaben.

A. Adler u. Schmid: Die diagnostische und therapeutische Verwendbarkeit der Gallensäuren und des Tetrachlorphenolphtaleins bei Erkrankungen der Leber und Gallenwege. Fortschr. d. Ther., 1925. 1. Jg., H. 22/24.

H. Adler: Zur Funktionsprüfung des reticuloendothelialen Apparates. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1925, Bd. 47. (Referat).

Guiseppe Aiello (Freiburg): Zur Frage der Häufigkeit der capillären Cholangitis. Arch. f. kl. Chir. Bd. 80. H. 1/2. S. 415/421.

W. Arnolidi—M. Schlechter: II: Beziehungen zwischen Magen- u. Duodenalsatt. Abhängigkeit der sekretorischen Magenfunktion von Leber- u. Pancreastätigkeit. D. M. W. 1926. Jg. 52. No. 3.

W. Arnoldi—M. Schlechter: Zur Pathogenese der Sekretionsstörungen des Magens: III: Einige Untersuchungen über den Serumfarbstoffgehalt bei Sekretionsstörungen des Magens. D. M. W. 1926. Jg. 52. No. 7.

R. Benda: Ueber die Rolle des Reticuloendothelian Systems während der Schwangerschaft. Zentr. bl. f. Gyn. 1926. No. 72.

H. H. Berg: Ueber das Typische im Beschwerdencomplex scheinbar atypischer Krankheitsbilder des Oberbauchs. D. M. W., 52. Jg., No. 21.

G. v. Bergmann: Die Cholecystopathieen. D. M. W. 1926. No. 42/44.

O. Bossert: Leberfunktionsprüfungen im frühesten Kindesalter. D. M. W. 1925. No. 5.

Dette: Mitteilung über die Kontrastdarstellung der Gallenblase, Sitzung des Vereines f. Aerzte in Halle a. S. vom 28. April 1926. (Referat).

G. Duttmann: Untersuchungen über die Leberfunktion und die Duodenal- und Magensekretion bei Erkrankungen der Gallenwege. Brucks Beitr. z. klin. Chir., 1923, Bd. 129, H. 3. (Referat in der M. M. W.)

Eimer (Marburg): Ueber Cholecystographie. Kl. Wschr. 1926. No. 29. S. 1320.

M. Einhorn (N. Y.): Weitere Bemerkungen zur Grahamschen Cholecystographie (aus: Verhandlungen der Gesellsch. f. Verd.- u. Stoffwechselkr., V. Tagung in Wien, 29. Sept.—3. Okt. 1925).

Einhorn—Laporte: Indigocarmin als Funktionsprüfung der Leber. Arch. f. Verd. kr. h. mit Einschluß des Stoffwechselpathol. u. d. Diätetik. 1923. Bd. 32. H. 1/2.

M. v. Falkenhausen und B. Boehm: Ueber die Möglichkeit von Leberfunktionsprüfungen mit Aminosäuren. D. M. W., 51. Jg., No. 38.

R. Fenstermann: Die Funktionsprüfung der Leber mit Azorubin S., M. M. W., 1926, No. 21.

W. Framm: Widalsche Hämoklasieprobe als Leberfunktionsprüfung. D. M. W. 1923. No. 22.

W. v. Gaza: Die Vitalfärbung des Wundgewebes. Klin. Wschr. 1924. No. 20.

Graham, Cole, Copher: Tetrabromphenolphtalein zur Cholecystographie. Journ. of the amer. medic. Ass. 1924, Bd. 82, No. 22, S. 1777. (Referat).

E. A. Graham, W. H. Cole, S. Moore, G. H. Copher: Cholecystographie, orale Einverleibung des Tetrajodphenolphtaleinnatriums. Journ. of the Amer. Univers, Ass. 1925, 85, No. 12. Referat aus den Fortschr. d. Mediz., 44. Jahrg., No. 3, S. 118.

F. O. Haberland: Studien an den Gallenwegen. Arch. f. klin. Chir., 1924. Bd. 80. H. 4. S. 615/646.

K. Hermann (Subotitza): Cholecystographie mittels oraler Methode. D. M. W. 1926, 52. Jg., No. 24.

K. Hoesch: Ueber das Schicksal des intravenös injizierten Tetrajodphenolphtaleinnatriums beim Menschen. M. M. W. 1926. S. 1109.

Holtmann: Mitteilung über einen Collaps nach Tetrajodinjektion. M. M. W. 1926. No. 20.

R. Höber: Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe.

H. Kähler: Zur Leberfunktionsprüfung mittels Farbstoffen. Klin. Wschr. 1925, No. 50.

H. A. Krebs — A. Wittgenstein: Studien zur Permeabilität der Meningen unter besonderer Berücksichtigung der physikalisch-chemischen Gesichtspunkte. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1926. Bd. 49 (Referat).

R. Kunfi (Breslau): Beiträge zur Leberfunktionsprüfung mit intravenöser Injektion von Phenoltertachlorphtalein. Klin. Wschr. 1924, No. 34.

E. Alasato Kusunoki: Exp. Untersuchungen über die Bedeutung der Leberfunktionen für die im Blut zirkulierenden, insbesondere in das Portalgebiet eingedrungenen Bakterien. Mitt. aus d. Med. Fak. d. Kaiserl. Univ. Kyushu, Fukuoka, Bd. 8. 1924. (Referat).

K. Lagua: Zur Klinik der Leberinsuffizienz unter bes. Berücks. ihrer Bez. zur Chir. Bruns Beitr. z. klin. Chir. 1923 (Referat).

G. Leopold: Ueber Diagnose und Behandlung der Gallensteinerkrankung. Berliner Klinik, 1926, Heft 356/7.

E. J. Lesser: Die Zuckerbildung im Tierkörper. D. M. 1923. Jg. 49. No. 27. S. 878.

G. Lepehne, Hedw. Baudisch: Ueber die Verwertbarkeit der Millonschen Reaktion im Harn als Leberfunktionsprüfung (M. M. W. 1924. S. 58).

H. Lüdke — C. R. Schlayer: Lehrbuch der pathol. Physiologie. 1922.

M. Matthes: Lehrbuch der Differentialdiagnose der inn. Krankheiten. 1923.

B. Mendel (Berlin): Eine Leberfunktionsprüfung mittels intravenöser Phloridzininjektion. D. M. W. 1923. No. 24. S. 787. (Referat).

H. Mietling: Kritik zur sog. kämoklassischen Krise Widals als Leberfunktionsprüfung. M. M. W. 1923. No. 33.

H. Münch: Trypanicider Serumtiter als Leberfunktionsprobe. M. M. W. 1923. No. 29.

A. Narath: Eine Vereinfachung der quantitativen Jodbestimmung des Harnes bei der Funktionsprüfung der Niere mit Jodkalium. M. M. W. 1926. Jg. 73. No. 26.

H. Naujocks: Leberfunktionsprüfung mit Tetrachlorphnelophtalein bei Schwangerschaftstoxicosen, Zentr. bl. f. Gyn. 1925, No. 49.

K. Oppenheimer: Die Ausscheidung von Scharlachrot durch die Leber. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 39, H. 3 (Referat). 1924.

Pribram: Ueber die Wirkung des Hypophysins auf die Gallenblase. D. M. W. 1925. No. 35.

Pribram, Grundeberg, Strauß: Die röntgenologische Darstellung der Gallenblase und ihre klinisch praktische Bedeutung. D. M. W. 1925, No. 35 (Jg. 51).

Reiche, Bericht der Sitzung des Hamburger ärztlichen Vereines vom 1. XII. 1925.

Reiche: Leberfunktionsprüfung mit Tetrachlorphenolphtalein. Med. Klin. 1926. No. 8.

K. Retzlaff: Zur Pathologie des Ikterus. D. M. W. 1923. No. 26. S. 844.

A. Ritter: Die Bedeutung der Funktionsprüfung der Leber und der Gallenwege für die Chirurgie. Ergeb. d. Chir. u. Ortehop. 1924. Bd. 17. S. 158/239.

A. Roseno: Sind die peroralen Mittel zur röntgenologischen Gallenblasendarstellung zuverlässig? D. M. W. 1926. Jg. 52. No. 46.

F. Rosenthal (Breslau): Die Pathogenese der verschiedenen Formen des Ikterus beim Menschen. Erg. d. Chir. u. Orthop. 1924. Bd. 17. S. 308/397.

S. M. Rosenthal (Wien): Eine neue Methode der Leberfunktionsprüfung mit Phenolphtalein. W. Klin. Wschr. 1924, 10. S. 877.

S. M. Rosenthal: A new method of testing liver function. Journ. of the amer. med. ass. 1922, Bd. 79. (Referat).

Rosenfield—Schneiders: Improved phenoltetrachlorphtalein test for liver function. Journ. of the amer. ass. 1923, Bd. 80 (Referat).

F. Rosenthal und M. v. Falkenhausen: Beiträge zu einer Chromodiagnostik der Leberfunktion (Chromocholoskopie), Klin. Wschr. 1922, No. 17.

F. Rosenthal, F. Lauterbach: Beiträge zur Physiologie u. Pathologie der Gallensekretion. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1924, Bd. 101. Heft 1, 2.

R. Seyderhelm—W. Lampe: Ueber neue intravitale Verwendungsmöglichkeiten kolloidaler Farbstoffe. D. M. W. 1923. Jg. 49. No. 32. S. 1049.

Schöndube: Ueber die Wirkung des Hypophysins auf die Gallenblase. Kl. Wschr. 1625. No. 14.

Siegmund: Ueber die Rolle der Leber bei der Ausscheidung von Bakterien und sauren Farbstoffen. Wissensch. mediz. Ges. an der Univ. Köln, Sitzung vom 11. 1. 24. (Referat in der M. M. W.)

W. Schemensky: Ueber den Wert der Duodenalsonde und den diagn. Wert des Gallenblasenreflexes. D. M. W. 1926. No. 51. S. 2155.

Schittenhelm—Ehrhardt: Untersuchungen über die Beziehungen des reticuloensothelialen Systems zu den großen Monozyten des Blutes mit Hilfe der Vitalspeicherung. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1925. Bd. 46.

E. Schnürpel: Beitrag zur Gallenblasendarstellung im Röntgencild, durch Injektion von Tetrajodphenolphtalein-Merek. M. M. W. 1926, Jg. 73, No. 30.

W. Schöndube: Klinische Erfahrungen zur Cholecystographie. M. M. W. 1926. No. 39.

Stanford, Cade: Cholecystographie. Lancat 1926. 211. S. 1. (Referat) u. a.

H. Stegemann: Die Cholecystographie nach rectaler Einverleibung des Kontrastmittels. M. M. W. 1926, No. 31.

A. Tietze—K. Winkler: Die Beteiligung des Leberparenchyms bei der Gallensteinkrankheit. Arch. f. klin. Chir. 1924. Bd. 129.

F. Tonietti (Kiel): Die Beurteilung der Leberfunktion durch Chromocholoskopie. (Indigocarmin). D. M. W. 1923. No. 28, S. 907.

Völker—Joseph: Diagnose der chir. Nierenerkrankungen. Wiesbaden 1906.

W. Weigelt: Wesen und Bedeutung der vitalen Blutzellfärbung. D. M. W. 1923. Jg. 49. No. 44. S. 1390.

Winkelstein (N. Y.): Experimentelle Untersuchungen über die Ausscheidung körperfremder Farbstoffe durch die Galle bei normalen und pathol. Zuständen des Lebergewebes. Arch. f. Verd. m. Einschl. d. Stoffw. pathol. u. d. Diätetik. 1923.

Lebenslauf.

Ich, Carlheinz Greve, am 15. August 1900 zu Magdeburg als Sohn des prakt. Zahnarztes Dr. phil. et med. dent H. C. Greve geboren, besuchte in München die Volksschule 4 Jahre, um dann auf das humanistische Kgl. Wilhelmsgymnasium in München überzutreten. Nach kürzerer Dienstleistung im Vaterländischen Hilfsdienst (seit 1917) trat ich in der ersten Hälfte des Jahres 1918 als Fahnenjunker beim 1. kgl. bayr. Infanterie-Regiment ein, bei dem ich bis kurz nach Ausbruch der Revolution diente. Nach Teilnahme an einem kurzen „Kriegskurs" des Gymnasiums, studierte ich von Herbst 1919 — Teilnahme an der Aktion des Freicorps „Epp" und eine weitere Unterbrechung durch Teilnahme an der militärischen Aktion im Ruhrgebiet — bis nach Ablegung des ärztlichen Vorexamens an der Universität in München, um dann an der Erlanger Universität das Medizinstudium zu beenden (Staatsexamen 1925/26). Nach fünfmonatiger Praktikantenzeit an der Medizinischen Universitätsklinik in Erlangen, wo ich die zur Arbeit notwendigen Untersuchungen durchführte, beendete ich das praktische Jahr an der chirurgisch-gynäkologischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses in Bad Homburg v. d. H., wo ich als Volontärassistent blieb, um dort später eine Assistentenstelle zu übernehmen.

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR ROAD
PALO ALTO, CALIFORNIA